
Evaluación de la cobertura dosimétrica tumoral en tratamientos radioterápicos de cáncer de pulmón



TESIS DOCTORAL

Álvaro Perales Molina

Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear

Facultad de Física

Universidad de Sevilla

Mayo 2017

Evaluación de la cobertura dosimétrica tumoral en tratamientos radioterápicos de cáncer de pulmón

Memoria que presenta para optar al título de Doctor en Física Médica

Álvaro Perales Molina

Dirigida por los Doctores

María Isabel Gallardo Fuentes

Miguel Antonio Cortés Giraldo

Rafael Arráns Lara

Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear

Facultad de Física

Universidad de Sevilla

Mayo 2017

A mi familia y a Rocío

*The future belongs to those who believe
in the beauty of their dreams.*

Eleanor Roosevelt
(1884-1962)

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer enormemente la confianza que en mí han depositado los tres directores de este proyecto de tesis. María Isabel Gallardo, a quien conozco desde las clases de *Teoría Cuántica de Campos* (nombre de asignatura para epatar entre colegas), y que tuve más adelante la oportunidad de asistir a sus clases de Radiobiología en el Máster de Física Médica. Ha sido un honor haberte tenido como directora principal y haber podido compartir contigo esta experiencia, demostrándome una vez más tu clarividencia para transformar estas locas ideas que se nos han pasado por la cabeza en algo real. Miguel Cortés, a quien menos conocía en principio y que ha resultado ser mi socio principal en esta aventura. Agradezco muchísimo tu eterna dedicación y paciencia conmigo, y sobre todo que hayas podido sacar de mí la motivación necesaria para programar como si lo fueran a prohibir. También que resucitaras mi interés en el ajedrez, que prometo seguir mejorando para poder echar una partida entre los dos medio decente. Finalmente, y no por ello menos importante, quiero agradecer a Rafael Arráns, jefe y también compañero en el Servicio de Radiofísica del Hospital Virgen Macarena, que viera la viabilidad de este proyecto desde el principio. Nos propusiste este proyecto partiendo de una idea original tuya, y no es desacertado decir que el éxito de este trabajo se ha debido a tu constante confianza en mí. En estos años que abarcan el final de mi residencia como radiofísico hospitalario y la finalización de este proyecto de tesis, sólo recuerdo buenos momentos lo que demuestra que esta experiencia con vosotros ha merecido la pena.

A mis compañeros, colegas y amigos del Hospital Universitario Virgen Macarena. Tras haber citado a Rafa, debo seguir con Héctor quien en todo momento tuvo que soportar mis encargos de medir y analizar datos con películas radiocrómicas. Sé que es un campo que te gusta, pero ya pido perdón por todos los correos que te mandé pidiéndote que repitieras medidas o que volvieras a escanear las películas. Gracias por responderme y estar ahí siempre. Jose Antonio y Mónica quienes se implicaron en las medidas con el maniquí NORMA y dedicaron parte de su tiempo libre en ayudarme y poder poner en marcha esas infinitas, en principio, baterías de medidas. Muchas gracias a los dos, y nuevamente a Mónica por tener que lidiar con mis

preguntas en la planificación de tratamientos en maniquí. José Macías, colega y mejor *brother*, quien ofreció el programa *JJGamma*, o *yei yei gamma*, para poder hacer las comparativas dosimétricas y sus conocimientos en este tema siempre con una sonrisa. Gracias por todo caballero. No me puedo olvidar de mi buena gente como Loli, Nuria, María, Antonio Ortiz, Antonio Rodríguez, Juan Hevilla, Rosario, Daniel, Amadeo, Ana, Pili, Mari, Isa Castilla, Juani, Fran, Isa Milla, María Pachecho, María Arbona y perdón si hay alguien que no está.

También quiero expresar mi gratitud con los compañeros del Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear por haberme acogido entre vosotros, y sentirme valorado como uno más. Me quedo con el grato reencuentro con varios profesores como el caso de Jose Manuel Quesada, Jose Manuel Espino y Antonio Moro. También el haber conocido o mantenido el contacto con colegas como Jorge, Cristina, Guille, Mario, Lay y ahora con los nuevos fichajes de Anna y Damián, quienes seguro van a dar un pedazo de rendimiento en nuestro grupo de investigación. Mención aparte a Cristina por haber compartido nuestros éxitos (y pocos fracasos) durante nuestros respectivos desarrollos de proyectos de tesis.

Al Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, en concreto a Antonio Leal agradecer el haber seguido siendo un apoyo y un referente ofreciendo siempre los desarrollos de su grupo de investigación. A Paco Sánchez por habernos dejado trastear con Norma y no haberse quejado nunca. Leticia por ser una gran consejera y haber escuchado mis quejas del mundo de la investigación, cerveza en mano. A Eli y Rita por sufrir mis llamadas con dudas acerca de CARMEN, día sí y día también, no tiene precio vuestra paciencia. También quiero acordarme de Jose Antonio Baeza ayudándome con mi primera matrícula de doctorado y compartiendo dudas sobre el formato DICOM, muchas gracias *crack*.

A mi buen amigo y mejor arquitecto Manuel Gómez Tamayo, (*Mayens*), por su magnífico trabajo y dedicación para convertir la *chapuza* que le dí con los datos del maniquí en unos planos excelentes. Muchas gracias colega. A todos mis amigos que siempre estuvisteis conmigo en las buenas y en las malas, animándome a seguir adelante, creyendo en mí, a vosotros que sois una *jarta* os debo un par de cervezas por vuestro apoyo. Estoy arruinado.

Por último, y no por ello menos importante, a mi *italiana* familia que entre gritos y alegrías han sabido darme una educación y modo de ver la vida que aprecio infinito. A mis padres y hermanos que siempre han estado al otro lado cuando más los he necesitado, os quiero mucho. A Rocío, con quien comparto todo desde hace más de ocho años, gracias por haber dado las respuestas adecuadas a preguntas tan estúpidas como *¿saldrán bien los resultados?*, *¿publicaremos el artículo?*, *¿terminaré a tiempo la tesis?*, etc. Has sido mi principal guía, mi apoyo incondicional y mi aliada como siempre.

Sevilla, 25 de mayo de 2017.

Resumen

El uso de técnicas radioterápicas basadas en la modulación de haces, supone un aumento de las divergencias dosimétricas encontradas entre los sistemas convencionales de planificación comercial y algoritmos de cálculo más detallado, como el método Montecarlo, especialmente en situaciones de alta heterogeneidad de tejidos. Estas variaciones en los valores de dosis absorbida tienen una especial importancia en su distribución dosimétrica en el volumen tumoral, propiciando la posible aparición de zonas infradosificadas que conllevaría pérdidas en la probabilidad de control tumoral. Nuestro objetivo principal en este proyecto de tesis es conocer el origen de estas discrepancias dosimétricas entre sistemas de cálculo, y ahondar en las implicaciones clínicas que tienen lugar para casos clínicos de cáncer de pulmón. Para ello, utilizaremos el código GEANT4 como referencia de cálculo Montecarlo.

Manteniendo como directriz principal la consecución del objetivo planteado, este trabajo se divide en tres partes: en primer lugar analizaremos a modo de introducción los aspectos más generales del cáncer de pulmón, comentando las técnicas de radioterapia utilizadas con mayor frecuencia para su tratamiento. Seguidamente se describen los elementos involucrados en el proceso de irradiación del paciente, i. e. el acelerador lineal de electrones y el sistema de planificación comercial. Junto a ello, exponemos una breve mención de la película radiocrómica como detector a emplear en la dosimetría. Finalmente, presentamos las propiedades más relevantes del método Montecarlo y del código GEANT4.

En la segunda parte, evaluamos una serie de aplicaciones GEANT4 dirigidas hacia la validación dosimétrica del modelado de los elementos del cabezal del acelerador lineal Siemens Oncor Impression Plus, instalado en el Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla, España), a través de la comparativa con medidas experimentales efectuadas con cámara de ionización en agua. Junto a ello, hemos constatado las diferencias entre distribuciones de dosis calculadas en GEANT4 y el sistema de planificación comercial, comparándolas con la medida con película radiocrómica en un maniquí antropomórfico. Éste incluye materiales de composición química y densidad física conocidas. Por tanto, los estudios definidos en este párrafo

constituyen la sección académica de nuestro proyecto de tesis.

Para la tercera y última parte, que definimos como la parte realista del proyecto de tesis, utilizamos imágenes DICOM para crear los modelos geométricos del maniquí y paciente a través de nuestras herramientas desarrolladas con el código GEANT4. De esta forma conseguimos que exista igualdad en términos geométricos entre el sistema de planificación y el método Montecarlo. En primer lugar, hemos analizado las divergencias dosimétricas para los cálculos, comparándolos con las medidas, en la geometría voxelizada del maniquí. Por último, hemos realizado el mismo proceso para tratamientos reales de cáncer de pulmón. En este caso hemos evaluado asimismo las consecuencias radiobiológicas, debidas a estas discrepancias dosimétricas encontradas, a través del cálculo de la probabilidad de control tumoral.

Abstract

The use of radiotherapy techniques based on beam modulation supposes an increment of dose divergences between treatment planning system and more sophisticated calculation algorithm, like Monte Carlo method, specially in situations of high heterogeneity of tissues. These absorbed dose variations have a special importance on dose distribution at the tumoral volume, creating the possible presence of underdosed regions which implies lost in tumor control probability. Our main task in this thesis project is to know the origin of these dosimetric divergences between calculation systems, and go in deep with the clinical implications in lung cancer clinical cases. For this purpose, we are going to use GEANT4 as Monte Carlo calculation reference.

Keeping the achievement of the aim as main guideline, this work is divided in three parts: first of all we are going to analyse the most general aspects of lung cancer as introduction, including the most frequent radiotherapy techniques for lung cancer treatment. Following we describe the items involved in patient irradiation process, i. e. the lineal accelerator and the treatment planning system. Moreover, we describe the radiochromic film as the detector to employ in dose measurements. Finally, we present the more relevant properties of the Monte Carlo method and GEANT4 code.

On the second part we evaluate several GEANT4 applications developed towards dosimetric validation of the geometrical model of the items which compose the treatment head of the Siemens Oncor Impression Plus linac, installed at the Hospital Universitario Virgen Macarena (Seville, Spain), through the comparison between experimental measurements acquired with ionization chamber in water. Furthermore, we have taken into account the differences between dose distributions calculated with GEANT4 and the treatment planning system, making comparisons with experimental dose distribution measured with radiochromic film inserted inside an anthropomorphic phantom. This phantom includes several materials with known chemical compositions and physical densities. Hence, these studies defined above represent the academic section of our thesis project.

Finally, on the third and last part we define the realistic component of the thesis project. We use DICOM images for developing the geometric models of the phantom and patient through our GEANT4 tools. In this way we

achieve an equality in geometric terms between treatment planning system and Monte Carlo method. First of all, we have analysed the dosimetric differences for the calculations (compared with the experimental values) at the voxelized geometry of the phantom. Lastly we have done the same process for real lung cancer treatments. In this case we have evaluated too the radiobiological consequences due to dosimetric divergences thanks to the tumor control probability calculation.

Índice

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
I Fundamentos y antecedentes	1
1. Aspectos clínicos relevantes del cáncer de pulmón	3
1.1. Conceptos básicos	3
1.1.1. Anatomía y fisiología del pulmón	3
1.1.2. Tipos de cáncer de pulmón e histología	5
1.1.3. Epidemiología y diagnóstico	6
1.1.4. Estadía y tratamiento	8
1.2. Volúmenes clínicos de interés	10
1.3. Técnicas de radioterapia empleadas	12
1.3.1. Radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) . .	12
1.3.2. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	13
1.3.3. Últimas técnicas de tratamiento radioterápicas	15
2. Descripción de los componentes existentes en la actividad clínica rutinaria	17
2.1. Acelerador lineal de electrones	18
2.1.1. Introducción	18
2.1.2. Producción de un haz clínico	20
2.1.3. Elementos del cabezal de un acelerador	21
2.1.4. Desarrollo de integrantes claves en la implementación de nuevas técnicas en radioterapia	25
2.2. Sistema de planificación comercial (TPS)	26
2.2.1. Introducción	26
2.2.2. Algoritmos de cálculo de dosis	27

2.3. Dosimetría física en medios heterogéneos. Uso de la película radiocrómica.	30
2.3.1. Introducción	30
2.3.2. Características de los modelos EBT2 y EBT3	31
3. Simulaciones Montecarlo en el marco de la física médica. El código GEANT4	33
3.1. Orígenes y propiedades del método Montecarlo	34
3.1.1. Métodos de muestreo	35
3.2. Códigos Montecarlo de propósito general para el transporte de partículas en la materia	37
3.2.1. Características del código GEANT4	37
3.3. Desarrollo de aplicaciones Montecarlo en Física Médica	40
 II Caracterización y validación de los elementos GEANT4 requeridos en el cálculo dosimétrico	 43
4. Revisión del código GEANT4 para la simulación del cabezal del acelerador Siemens Oncor	45
4.1. Introducción	46
4.2. Material y Método	48
4.2.1. Medidas experimentales	48
4.2.2. Código GEANT4	49
4.3. Resultados	50
4.3.1. Rendimientos de dosis en profundidad (PDDs)	50
4.3.2. Perfiles laterales de dosis	51
4.3.3. Dosimetría absoluta y factores de salida (OFs)	57
4.4. Discusión y Conclusiones	58
 5. Validación del modelo geométrico del multiláminas 160-MLC mediante un algoritmo genérico para GEANT4	 61
5.1. Introducción	62
5.2. Desarrollo del código: Construcción y validación del modelo geométrico del 160-MLC	64
5.3. Metodología	66
5.4. Resultados	69
5.5. Discusión y Conclusiones	74
 6. Limitaciones dosimétricas del TPS en medios heterogéneos. Comparativa con el código GEANT4	 77
6.1. Introducción	78
6.2. Material y Método	81

6.2.1. Maniquí antropomórfico Norma	81
6.2.2. Configuración del montaje experimental para dosimetría en medios heterogéneos	87
6.3. Resultados	90
6.4. Discusión y conclusiones	103
 III Evaluación dosimétrica MC vs TPS de tratamientos de radioterapia en geometrías voxelizadas	 107
 7. Herramienta universal GEANT4 para la simulación de geometrías voxelizadas a partir de ficheros DICOM	 109
7.1. Fundamentos y descripción de la clase	110
7.2. Desarrollo de la aplicación	111
7.3. Evaluación dosimétrica de los cálculos Montecarlo	116
7.4. Discusión y conclusiones	124
 8. Determinación de las desviaciones dosimétricas del TPS en tratamientos de radioterapia de cáncer de pulmón	 127
8.1. Introducción	128
8.2. Material y Método	130
8.2.1. Planificaciones de tratamientos estudiadas	130
8.2.2. Características de las simulaciones Geant4	131
8.2.3. Aspectos radiobiológicos determinantes	133
8.3. Resultados	134
8.4. Discusión y conclusiones	144
 IV Conclusiones	 147
 9. Conclusiones y perspectivas futuras	 149
9.1. Conclusiones	149
9.2. Perspectivas futuras	152
 Bibliografía	 155
 Lista de acrónimos	 168
 Anexo I	 173

Parte I

Fundamentos y antecedentes

Capítulo 1

Aspectos clínicos relevantes del cáncer de pulmón

RESUMEN: Con el propósito de entender nuestro objetivo principal, definido en el título de esta memoria, es necesario acometer previamente una descripción general de distintos conceptos médicos. Para ello, distinguiremos nociones anatómicas del pulmón y características clínicas relevantes del cáncer de este órgano. Además, a fin de introducir magnitudes comunes en el proceso de planificación de tratamientos de radioterapia, definiremos los volúmenes significativos involucrados en dicho proceso y las técnicas de tratamiento habituales disponibles en los servicios de Radiofísica.

ABSTRACT: With the purpose of understanding our main task, defined at the project title, it is mandatory to attend a general description of various medical concepts. To this effect, we describe basic notions of lung anatomy and relevant clinical characteristics of this organ¹. Moreover, in order to introduce common magnitudes in radiotherapy treatment planifications, we define the significant volumes involved in that process and the regular techniques available at Medical Physics departments.

1.1. Conceptos básicos

1.1.1. Anatomía y fisiología del pulmón

Los pulmones están separados por los componentes del mediastino medio (el corazón y los grandes vasos), y se disponen ocupando casi la totalidad de la caja torácica. Su función principal es administrar oxígeno a la sangre y eliminar el dióxido de carbono de la circulación, cumpliendo el objetivo



Figura 1.1: Representación de la anatomía de los pulmones diferenciando en color los diferentes segmentos pulmonares (Tomashefski et al., 2008a).

de intercambio diario de gases en adulto al inhalar un volumen cercano a los 1000 L (Crapo et al., 2004). Sorportan los cambios en volumen y presión en sincronización con los movimientos del diafragma y los músculos de respiración del tórax, propiciando una respuesta promedio de dieciseis respiraciones por minuto (Tomashefski et al., 2008a). La masa promedio de ambos pulmones en hombre adulto es de 500 gr y su volumen promedio de 7 L. En el caso de mujeres encontramos una masa promedio de 420 gr y 5 L de volumen promedio (ICRP, 2002). Cabe destacar que el pulmón izquierdo es más másico que el derecho en un 15 % (ICRP, 2002).

La membrana pleural que envuelve a los pulmones presenta un matiz rosa superficial, si bien es cierto que debido a la exposición ambiental y el avance de los años acumula pigmentos negros. El pulmón derecho está dividido en tres lóbulos (superior, medio e inferior) delimitados por una fisura oblicua que separa el inferior del superior y medio, y por otra fisura horizontal que separa el medio del superior. Por su parte, el izquierdo está constituido por dos lóbulos, superior e inferior, demarcados por una única fisura. Esta configuración no es única, pues existen casos (menos frecuentes) en los cuales la língula, i. e. la porción inferior del lóbulo superior del pulmón izquierdo, está separada por medio de una fisura horizontal generándose un cuasi pulmón derecho. También se han registrado casos con el pulmón derecho sin fisura horizontal dando lugar a una excepción bilobular.

Si atendemos a la Fig. 1.1 observamos los segmentos broncopulmonares de los pulmones, siendo necesaria para su identificación particular el conocimiento de las vías respiratorias adyacentes. Esta cuestión es fundamental a fin de efectuar un análisis correcto de las pruebas diagnósticas del tórax,

al igual que para llevar a cabo la resección quirúrgica de muestras específicas. Los bronquios izquierdo y derecho, constituidos por anillos de cartílagos en forma de C, participan en el transporte del flujo de aire desde la tráquea hasta los alveólos, y exhiben un patrón de ramificación en rama. Junto a ello, siguen a las arterias pulmonares en el hilio pulmonar agrupándose en unidades broncovasculares envueltos por tejido conectivo, formando el árbol bronquial. Conforme avanzamos en la trayectoria hacia los alveólos, la ramificación se hace cada vez más fina hasta desembocar en éstos.

Encontramos una entrada de flujo sanguíneo (arteria pulmonar) en cada pulmón, con sangre poco oxigenada. Ésta irá a parar al interior del pulmón sin cambios apreciables en la presión, a través de las sucesivas divisiones de la arteria pulmonar tras superar el bronquio principal. Las características histológicas de las arterias pulmonares dependerán de su posición en el pulmón y del diámetro vascular. Otro elemento a destacar en el sistema de circulación sanguínea es la arteria bronquial. Se encuentra situada en la arteria aorta, aunque su origen puede cambiar según el individuo, y su función es aportar los nutrientes a los pulmones (bronquios y vasculatura pulmonar) y a la pleura visceral. Una vez se administre el oxígeno a la sangre, ésta será reconducida por medio de las venas pulmonares al corazón. Finalmente, nos encontramos con las arterias que se abastecen de la arteria aorta, dispuestas en el ligamento inferior pulmonar, y las arterias del plexo superior mediastínico que proporcionan sangre a las venas pulmonares.

El pulmón presenta un red nodos linfáticos, del plexo linfático pleural, que drenan sus vasos en la parte posterior pulmonar a través de la red linfática de la pleura visceral. De igual forma, encontramos que los nodos linfáticos del plexo parenquimal drenan en los nódulos linfáticos broncovasculares hacia los nodos linfáticos del hilio. Los nervios pulmonares son el producto de la organización de los troncos nerviosos simpáticos, que entran en el hilio, y de las fibras nerviosas parasimpáticas, procedentes del nervio vago, en dos plexos (periartial y peribronquial).

1.1.2. Tipos de cáncer de pulmón e histología

Diferenciamos dos clases de cáncer de pulmón: NSCLC (*Non-Small-Cell Lung Cancer*) y SCLC (*Small-Cell Lung Cancer*). Dentro de la primera distinguimos entre el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes como las formas más comunes (NIH-National Cancer Institute, 2017).

El 80 % de los casos de cáncer de pulmón son NSCLC frente al 20 % de SCLC (Tomashefski et al., 2008b). El cáncer de células escamosas está presente en el 44 % de los cánceres de pulmón en hombres y en un 25 % para mujeres. Mientras que el adenocarcinoma es más común en mujeres (42 % de casos) que en hombres (28 %). No obstante, esta histología tiene un marcado

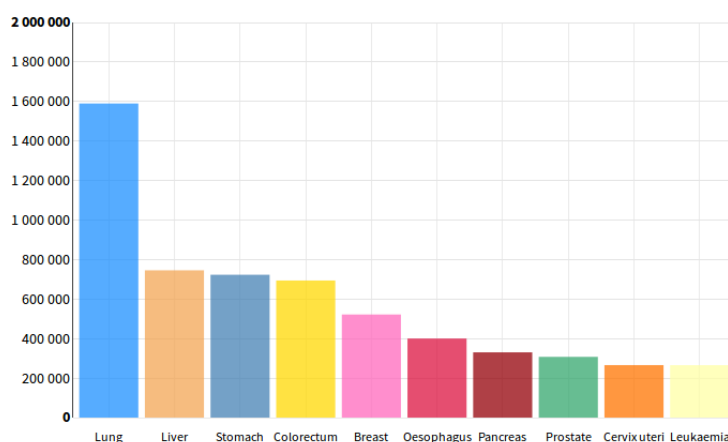


Figura 1.2: Mortalidad mundial en el año 2012 de diversos tipos de cáncer conocidos según (Ferlay et al., 2015).

componente geográfico pues a diferencia de la tendencia global, según la cual el cáncer de células escamosas en hombres es el más frecuente, en Estados Unidos, Japón, China y Canadá la frecuencia del adenocarcinoma es superior al de células escamosas (Tomashefski et al., 2008b). En el caso de las mujeres, el adenocarcinoma es el más común excepto en Polonia y Reino Unido.

1.1.3. Epidemiología y diagnóstico

Como observamos en la Fig. 1.2 el cáncer de pulmón es la enfermedad con mayor mortalidad mundial, incluyendo ambos sexos, de entre las diferentes tipos de tumor existentes. Junto a ello, se observa que es el tipo de tumor más frecuente a escala global (Fig. 1.3) sin hacer distinción de género. En caso contrario, para mujeres encontramos que el cáncer más común es el de mama, mientras que en hombres es el de pulmón (Ferlay et al., 2015). Por otro lado, se estima que desde 1985 la incidencia mundial de cáncer de pulmón se ha incrementado en un 51 % (Tomashefski et al., 2008b). La fracción de supervivencia a los cinco años, (Fig. 1.4) varía en función de la localización geográfica situándose en valores que van desde 3,1 % al 15 %.

Para ambos tipos de cáncer de pulmón, se establecen los siguientes procesos secuenciales para constatar la presencia de cáncer (NIH-National Cancer Institute, 2017):

- Precedentes.
- Evaluación física.
- Evaluaciones de laboratorio.
- Imagen planar por rayos X del tórax.

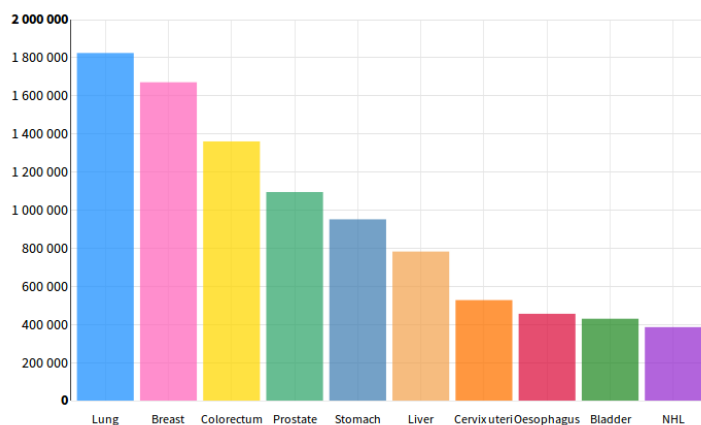


Figura 1.3: Incidencia mundial en el año 2012 de diversos tipos de cáncer conocidos según (Ferlay et al., 2015).

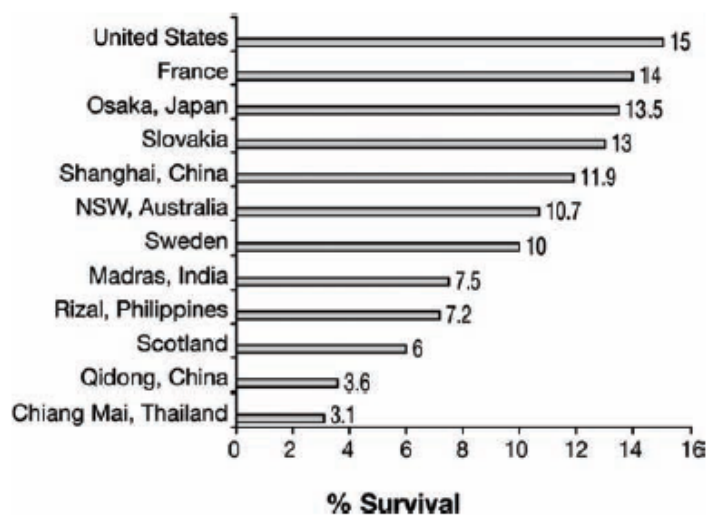


Figura 1.4: Tasa de supervivencia a los 5 años para pacientes de cáncer de pulmón en diferentes países (Tomashefski et al., 2008b).

- Estudio CT (*Computed Tomography*) del tórax con aplicación de contraste.
- Biopsia.

Es de suma importancia, dentro del análisis patológico, discernir la presencia o no de células pequeñas tumorales en la muestra a analizar, ya que el tratamiento de las células pequeñas puede diferir del de células no pequeñas. Todo material que contenga al menos un 10% de SCLC propiciará un diagnóstico de SCLC combinado, dejando como SCLC aquellos tumores con una histología de células pequeñas absoluta (NIH-National Cancer Institute, 2017).

1.1.4. Estadiaje y tratamiento

Basándonos en el sistema de estadiaje TNM (Goldstraw et al., 2007) establecemos las características del tumor a través de una codificación particular que se resume de esta forma:

- T. Tumor primario.
 - T1a: Tamaño ≤ 2 cm.
 - T1b: Tamaño $> 2 - 3$ cm.
 - T2a: Tamaño $> 3 - 5$ cm.
 - T2b: Tamaño $> 5 - 7$ cm.
 - T3: Tamaño > 7 cm. Invasión de alguna de las siguientes estructuras: pared costal, diafragma, nervio frénico, pleura, pericardio parietal. Puede estar situado a una distancia < 2 cm de la carina traqueal, pero sin llegar a invadirla.
 - T4: Cualquier tamaño. Invasión de alguna de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina.
- N. Nodos linfáticos regionales.
 - Nx: No se puede determinar la infiltración en ganglios linfáticos.
 - N0: No existe metástasis en los nodos linfáticos regionales.
 - N1: metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales peribronquiales o ipsilaterales hilares y ganglios intrapulmonares.
 - N2: metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales subcarinos o del mediastino.
 - N3: metástasis en los ganglios linfáticos contralaterales medias-tínicos, contralaterales hiliares, supraclaviculares, ipsilaterales o contralaterales escalenos.

- M. Metástasis distante.
 - Mx: No se puede determinar la metástasis distante.
 - M0: No existe metástasis distante.
 - M1: Metástasis distante.
 - M1a: Nódulos tumorales separados en el lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o, derrame pleural o pericárdico.
 - M1b: Metástasis distante.

Descriptor	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

Tabla 1.1: Grupos de estadiaje propuestos en (Goldstraw et al., 2007) según criterio TNM.

En la Tabla 1.1 aparecen los grupos de estadiaje para NSCLC. Según la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), los SCLC pueden ser de estadio limitado (EL) o diseminado (ED). Los casos EL se clasifican según el criterio TNM como cualquier T (salvo T3 y T4) y N, y M0 (NIH-National Cancer Institute, 2017). Los diseminados se establecen como estadio IV, M1 incluyendo efusiones pleurales malignas (NIH-National Cancer Institute, 2017).

Tratamiento con radioterapia

Dentro de las diversas opciones de tratamiento comentaremos los tumores según el criterio TNM que son tratados con radioterapia, exclusivamente, o en combinación con una o varias modalidades (NIH-National Cancer Institute, 2017).

- Estadios IA y IB: Radioterapia.

- Estadios IIA y IIB: Radioterapia.
- Estadio IIIA.
 - Enfermedad irresecable: Radioterapia o quimiorradioterapia.
 - Tumores del surco superior: Radioterapia sola, radioterapia y cirugía o quimioterapia con radioterapia y cirugía simultáneas.
 - Tumores que invaden la pared torácica: Cirugía y radioterapia, radioterapia sola, quimioterapia combinada con radioterapia o cirugía.
- Estadio IIIB: Quimioterapia y radioterapia consecutivas o simultáneas, o radioterapia sola.
- Estadio IV: radioterapia de haz externo o braquiterapia.
- NSCLC recidivante: radioterapia paliativa.

1.2. Volúmenes clínicos de interés

El primer paso en el proceso de planificación de un tratamiento de radioterapia, es la delimitación de una serie de regiones de interés, en las imágenes médicas del propio paciente, según criterios puramente clínicos o en combinación con parámetros estadísticos. Estos volúmenes abarcarán tejidos tumoral y sano, de forma separada, siendo fundamentales para el conocimiento y registro de la dosis absorbida en ellos.

Nuestro objetivo en esta sección es describir los diferentes volúmenes clínicos, existentes en una planificación de radioterapia, según (ICRU, 2010) atendiendo a sus aspectos más globales.

GTV

El GTV (*Gross Tumor Volume*) representa el tumor primario diferenciado de los posibles nodos regionales asociados a éste, salvo excepciones en las cuales no es factible distinguirlos e incluimos a ambos. Se trata de la lesión palpable o visible en paciente, o visualizable través de imagen médica, contorneada según distintos modos de diagnóstico. Tan sólo obviaríamos su determinación en el caso de irradiación tras cirugía en paciente, pues contemplamos la resección total del tumor. Las incertidumbres asociadas a la definición de sus contornos se tienen en cuenta en los márgenes del CTV (*Clinical Target Volume*).

CTV

Contempla al GTV y la posible enfermedad subclínica, la cual presenta una probabilidad de aparición reseñable. Dicha complicación subclínica considera la propagación microscópica tumoral, las regiones próximas a GTV, posibles metástasis en otros órganos e infiltraciones en los nodos linfáticos, objetivadas según conocimientos biológicos y clínicos de las células tumorales y de la anatomía circundante a éstas. La delimitación del CTV se basa en los conocimientos adquiridos en la actividad clínica, siendo el objetivo principal establecer las regiones a riesgo de diseminación microscópica dentro de contornos identificables en imagen médica. Según (Giraud et al., 2000) para definir al CTV en un 95 % es necesario emplear unos márgenes de 6 mm para carcinomas de células escamosas y 8 mm para adenocarcinomas.

ITV

El ITV (*Internal Target Volume*) es el producto de la adición al CTV del margen correspondiente a las variaciones asociadas a tamaño, forma y posición del CTV dentro del paciente. Generamos un volumen, en la planificación del tratamiento, que tiene en cuenta los posibles desplazamientos del tumor debidos al ciclo respiratorio del paciente. Permite por otro lado una delimitación más fácil del PTV (*Planning Target Volume*), y puede ser útil en situaciones en las que las incertidumbres debidas a modificaciones morfológicas y/o espaciales del tumor son superiores a las relacionadas con el posicionamiento del paciente.

PTV

Es un elemento imprescindible para asegurar la correcta administración de la dosis prescrita en CTV dentro de unas magnitudes de probabilidad, aceptables desde un punto de vista clínico, teniendo en cuenta las incertidumbres externas, debidas al posicionamiento de paciente y estado del acelerador, e internas, consecuencia de los cambios en forma y tamaño del tumor y movimientos de órganos. Todo estas variaciones se producen durante el transcurso de una fracción del tratamiento, entre fracciones subsecuentes y a lo largo del intervalo de tiempo comprendido entre la planificación del tratamiento y la irradiación del paciente. A diferencia del GTV y CTV es dependiente de la técnica de tratamiento y es tenido en cuenta a la hora de prescribir la dosis en tumor.

La descripción del PTV es válida para técnicas que contemplen irradiaciones estáticas, i. e. sin producirse el movimiento del elementos del acelerador (gantry y colimadores) durante la administración de dosis a paciente. En tratamientos dinámicos aumenta la probabilidad de efecto *interplay*, conocido como la coincidencia del movimiento tumoral con el de

los colimadores del acelerador durante el proceso de irradiación, provocando la aparición de una desviación dosimétrica sistemática (Jiang et al., 2003).

OAR

Un OAR (*Organ At Risk*) es tejido sano cercano al CTV, con escasa probabilidad de infiltración de la enfermedad, cuyas posibles complicaciones consecuencia de su irradiación, total o parcial, afectan a la planificación del tratamiento e incluso a la dosis prescrita. Las limitaciones dosis-volumen por encima de las cuales aparecen toxicidades en paciente, son dependientes del tipo de tejido irradiado en lo referente a respuesta a la radiación y organización celular (serie, paralelo o serie-paralelo). Dichas ligaduras dosis-volumen son el resultado de estudios clínicos retrospectivos (Marks et al., 2010) descritos a través de la representación gráfica de valores de NTCP (*Normal-Tissue Complication Probability*).

Por otro lado, numerosos estudios abarcan la relación entre la dosis absorbida, volumen del tejido irradiado y toxicidades de pacientes tratados con diversas técnicas de radioterapia externa con aceleradores lineales (Bradley et al., 2005; Nakayama et al., 2010). De esta forma, se consigue una permanente actualización de la información concerniente a las limitaciones dosis-volumen en OARs. Es necesario mencionar que los OARs para el caso de cáncer de pulmón son: esófago, corazón, médula espinal y las regiones de los pulmones que no estén invadidas por la lesión tumoral.

1.3. Técnicas de radioterapia empleadas

A lo largo de las últimas décadas, se han establecido diferentes estrategias para tratar los casos de cáncer de pulmón con radiaciones ionizantes. La idea principal de cualquier modalidad es administrar la dosis prescrita en el PTV y minimizar la dosis en OARs. En torno a este concepto, han ido apareciendo diversas técnicas con el propósito de mejorar aspectos dosimétricos del tratamiento, otorgando una mejor calidad de vida en los pacientes y asegurando el control local de la enfermedad.

Dentro de las diferentes opciones de tratamiento destacaremos las modalidades más frecuentes, así como los últimos avances implementados en rutina clínica, y discutiremos los resultados obtenidos en función de la técnica empleada.

1.3.1. Radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT)

La 3D-CRT (*Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy*) supuso la base para la adaptación de los sistemas de planificación hacia configuraciones tridimensionales, incluidas gracias a los sistemas de imagen

CT desarrollados. Por medio de los sistemas de planificación fue factible establecer la configuración de campos de radiación, en lo referente a las posiciones y orientaciones de los colimadores del acelerador respecto al tumor y órganos a riesgo, así como energía del haz entre otros parámetros, obteniendo con ellos los mapas de dosis liberadas. Partiendo de estas configuraciones iniciales, podemos ajustar las magnitudes antes mencionadas para alcanzar los objetivos clínicos definidos en el tratamiento radioterápico.

En la evaluación del impacto de esta técnica, se han constatado resultados satisfactorios en pacientes propiciando que la radioterapia en estadios I sea una alternativa razonable a la cirugía (Dosoretz et al., 1993). También ha sido empleada en tratamientos combinados con quimioterapia, o exclusivamente radioterapia, en diferentes estadios con notables resultados (Graham et al., 1999; Wang et al., 2006). Frente a la braquiterapia intracavitaria de pulmón presenta una mayor probabilidad de control local de la enfermedad (Zheng et al., 2004).

1.3.2. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

Para poder administrar dosis terapéuticas al PTV en localizaciones complejas que aseguren el control tumoral, salvaguardando los OARs según limitaciones dosis-volumen relacionadas con la aparición de posibles toxicidades, el empleo de la 3D-CRT es insatisfactorio. Es necesario, por tanto, una modulación de la fluencia de fotones incidentes en el paciente para conseguir tal propósito.

Partiendo de esta idea aparece la IMRT (*Intensity Modulated RadioTherapy*) (Webb, 2003a; Bortfeld, 2006; Bentzen, 2005; Nutting et al., 2000) como método de optimización de la distribución de dosis, basado en la superposición de haces con fluencias de fotones heterogéneas. Junto a ello, no sólo su éxito ha residido en el escalamiento a dosis mayores, sino también en la capacidad de proporcionar soluciones dosimétricas para localizaciones en las que el tumor presenta concavidades y tejido sano muy próximo a éste (Webb, 2003a). Uno de los principales atributos de una distribución de dosis en IMRT es su alto grado de conformidad al volumen tumoral. Existen diversos aspectos de la IMRT relativos al modo de planificación (directa o inversa) y de administración de dosis (estática o dinámica) que merecen ser tratados con especial detalle.

Las secuencias de campos de radiación basados en el modo estático *step and shoot*, se basan en la conformación de varios segmentos por incidencia discretizando la irradiación del paciente, i. e. interrumpiendo la producción del haz hasta la definición de las aperturas del siguiente campo en el acelerador. El método dinámico *sliding window* consiste en una irradiación continua del paciente por incidencia, conformándose los segmentos de ésta mientras el haz continúa produciéndose en el acelerador. Acerca de la bondad de una opción u otra, el modo estático plantea incertidumbres dosimétricas

menores que en el caso dinámico debido a las paradas en la irradiación del paciente. Aparte, para configuraciones dinámicas es necesario revisar parámetros más complejos en los procesos de control de calidad.

A la hora de planificar un tratamiento de IMRT partimos, como en otras modalidades, de una dosis prescrita en PTV y restricciones dosis-volumen en los OARs. Nuestro primer paso es plantear una función objetivo, en base a los anteriores parámetros, definida como la diferencia entre la distribución de dosis deseable y la calculada, y que debe ser minimizada a fin de encontrar la distribución de dosis que satisface nuestras condiciones iniciales.

La principal diferencia con la 3D-CRT y IMRT reside en la heterogeneidad de las fluencias fotónicas en cada incidencia en el segundo caso frente a la homogeneidad existente para el primero. Junto a ello, en la generación de los diferentes segmentos en IMRT se alcanza una total o parcial automatización iterativa de las diferentes magnitudes que constituyen el tratamiento, en un proceso de optimización gobernado a través de un algoritmo computacional que busca la mejor solución. En este proceso de optimización contamos con dos variedades que además caracterizan al propio tratamiento de IMRT, i. e. las planificaciones inversa (Webb, 2003b) y directa (Xiao et al., 2000).

Planificación Inversa de IMRT

Una vez que hayamos definido nuestra función objetivo, y previo al paso de optimización de la distribución de dosis, debemos plantear las incidencias del haz a emplear con el acelerador en el tratamiento y la energía de los fotones. A continuación, se efectúa el cálculo de dosis en base a la optimización de las aperturas de los segmentos de cada incidencia y sus pesos relativos, según la función objetivo. La distribución de dosis se obtiene dentro de una serie de aproximaciones, a partir de las cuales no se tiene en cuenta la perturbación de los colimadores secundarios en la dosis, y se utiliza un algoritmo de cálculo más sencillo para agilizar los tiempos de computación. Sobre estos colimadores secundarios hablaremos más en detalle en el capítulo 2.

Posteriormente, una vez tenidas en cuenta las peculiaridades de los colimadores secundarios del acelerador (diseño y posición de los componentes, dosis mínima por segmento) y empleando un algoritmo más complejo en la consecución de la dosis final absorbida, se producen modificaciones en las dosis calculadas ajustándose a valores más reales. A este proceso se le conoce como *leaf segmentation*, y a las discrepancias surgidas tras él como errores de convergencia (ICRU, 2010).

Tras la optimización de la dosis calculada, obtenemos como resultado una serie de segmentos por incidencia, con unas aperturas y pesos definidas según el algoritmo de optimización. Por tanto, si estamos de acuerdo con nuestra solución hallada tan sólo quedaría validarla y verificarla. En caso contrario, debemos repetir el proceso de optimización según nuestras

incidencias iniciales, o bien reajustar ligeramente los pesos de determinados segmentos y/o las posiciones de los colimadores, hasta alcanzar una solución óptima desde el punto de vista clínico.

Planificación Directa de IMRT

Para esta modalidad se seleccionan las incidencias y aperturas de los haces, atendiendo a la situación espacial del tumor y tejido sano, de manera que irradiemos en su totalidad al volumen tumoral y protejamos en la medida de lo posible a los OARs. De esta forma añadimos al problema las peculiaridades anatómicas del paciente, según el estudio de imagen médica existente.

El método de trabajo que se plantea en este caso es similar al descrito arriba, con la salvedad de optimizar exclusivamente los pesos de los segmentos. Por lo tanto, hemos conseguido añadir a nuestro problema matemático no solamente las limitaciones dosimétricas en OARs y dosis prescrita en PTV, sino además partir de configuraciones que tienen en cuenta la disposición de los volúmenes a irradiar y las zonas que deben ser salvaguardadas. Junto a ello, la optimización de los pesos supone un ahorro de tiempo considerable en el proceso de optimización evitando, además, la aparición de errores convergencia al emplear siempre el mismo algoritmo de cálculo de dosis (ICRU, 2010). Supone en general una disminución del número total de segmentos y por tanto de la dosis total dispersa.

Mención aparte merece para este tipo de técnica, la generación y desarrollo de soluciones, o *class solutions*, para determinados tipos de tumores que pueden ser usadas en grupos de pacientes que albergan la misma enfermedad. Se trata de esquemas de tratamientos compuestos por incidencias específicas, las cuales contienen una agrupación de campos con disposiciones de colimadores que proporcionan, tras la optimización de pesos, una distribución dosimétrica válida. Para cáncer de pulmón en estadio III, destacamos la diseñada por (Derycke et al., 1998).

Comparativa con 3D-CRT en cáncer de pulmón

A la hora de evaluar ambas técnicas de radioterapia se han registrado mejoras en pacientes tratados con IMRT respecto a la reducción de la probabilidad de aparición de toxicidades, y control de la enfermedad debido al escalamiento a dosis mayores. Concretamente hablamos de un aumento de dosis de entre el 25 % y 30 % en comparación con la 3D-CRT (Grills et al., 2003), y una reducción de dosis en tejido sano. En la misma dirección apuntan (Liu et al., 2004; Hu et al., 2000), con la salvedad de que en el último estudio se detalla el posible aumento de la probabilidad de esofagitis con IMRT.

1.3.3. Últimas técnicas de tratamiento radioterápicas

Al igual que la IMRT en casos de cáncer pulmón (Liu et al., 2004), la VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) también se ha aplicado en este tipo de patologías. Esta opción de tratamiento destaca por una irradiación continua del paciente durante la rotación del gantry del acelerador, variando durante el proceso las posiciones de los colimadores, la velocidad del gantry y la tasa de dosis (Bedford et al., 2008). Se trata de un tratamiento de intensidad modulada de arco completo caracterizado por tiempos de tratamientos, en general, más cortos.

Otro de los avances reseñables en los últimos años es la introducción de la SBRT (*Stereotactic Body RadioTherapy*) en cáncer de pulmón (McGarry et al., 2005; Nagata et al., 2005). Esta variedad presenta unos esquemas de dosis hipofraccionados, i. e. entre 8 y 20 Gy/fracción en tratamientos de 3 ó 4 sesiones, frente a los esquemas convencionales de 2 Gy por fracción. En adición a ello, y para evitar dosis indeseables en tejido sano es necesario emplear sistemas de imagen avanzados que tengan en cuenta el movimiento de paciente, i. e. 4D-CT (*Four Dimensional-Computed Tomography*), para la delimitación correcta del ITV. Además, será necesario contar con sistemas de inmovilización del paciente, o sistemas de imagen para la monitorización de éste, durante el proceso de irradiación para evitar distorsiones en la distribución de dosis por efecto de los colimadores, e irradiación de tejido sano. Uno de los debates actuales es la evaluación de las diversas técnicas de radioterapia existentes, i. e. 3D-CRT, IMRT y VMAT, en tratamientos de SBRT en pulmón (Quan et al., 2012; Zhang et al., 2011) siendo destacable el análisis efectuado en (Cai et al., 2014).

Finalmente, el desarrollo de instalaciones capaces de producir haces de partículas más pesadas con una viabilidad clínica, ha permitido el tratamiento de casos de cáncer de pulmón con dosis altas y reduciendo las toxicidades en tejido sano (Zhang et al., 2010; Register et al., 2011; Anderle et al., 2016; Miyamoto et al., 2003). Este hecho marca las futuras directrices en materia de tratamientos de radioterapia en cancer de pulmón, sin obviar los resultados de base alcanzados con técnicas convencionales.

Capítulo 2

Descripción de los componentes existentes en la actividad clínica rutinaria

RESUMEN: En este capítulo describimos los constituyentes de un servicio de Radiofísica Hospitalaria disponibles a la hora de proceder con los tratamientos de radioterapia, i. e. el linac (*Linear Accelerator*) y el TPS (*Treatment Planning System*). Ambos ítems presentan diseños específicos que serán expuestos de forma general con el fin de dar a conocer sus cualidades y aplicaciones más fundamentales. Por otro lado, dado los estudios que abarcamos en las partes II y III de este trabajo es necesario el uso de un detector de radiación, adecuado para las condiciones experimentales que configuraremos según el test realizado. Para tal fin hemos elegido la película radiocrómica EBT3 de GafChromic (International Specialty Products, Wayne, Estados Unidos), por las propiedades que posee y los resultados obtenidos en investigaciones previas.

ABSTRACT: In this chapter we describe the components of a Medical Physics Department available for treatment planning process, i. e. the linac and the TPS. These items have specific designs which more generally are going to be put forward, in order to know their most fundamental attributes and applications. On the other hand, given the studies which we cover in parts II and III it is necessary the use of an appropriate radiation detector for the experimental conditions set by us, according to specific tests. For that purpose we have chosen EBT3 GafChromic radiochromic film due to its properties and the results found on previous investigations.

2.1. Acelerador lineal de electrones

2.1.1. Introducción

Un linac clínico convencional de electrones es un dispositivo capaz de incrementar la energía cinética de éstos entre 4 y 25 MeV, gracias a la aplicación de campos electromagnéticos en el espectro del microondas con un rango de frecuencias que va desde 10^3 MHz hasta 10^4 MHz. El haz de electrones generado se emplea en el tratamiento de tumores superficiales, hasta 70 mm, o bien para producir haces de fotones con el fin de irradiar lesiones más profundas. Si atendemos a la Fig. 2.1 observamos un esquema sencillo de un linac.

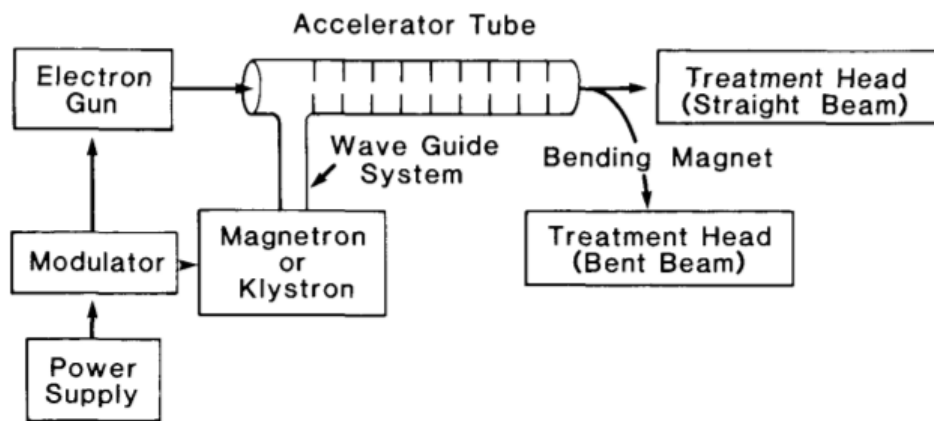


Figura 2.1: Esquema básico de un acelerador lineal de electrones que contiene sus elementos principales (Khan, 2003).

En primer lugar, existe una fuente de alimentación (*power supply*) que proporciona una corriente continua al modulador (*modulator*), el cual establece simultáneamente pulsos de alto voltaje en el magnetrón o klystron y en la fuente de electrones (*electron gun*). El magnetrón o klystron produce radiación pulsada de microondas, que es transportada por medio de guía de ondas rectangulares (*wave guide system*) hacia la guía de onda principal del linac (*accelerator tube*). Las guías de ondas rectangulares se encuentran presurizadas con gas dieléctrico (SF_6), y constan de un circulador el cual impide que las ondas reflejadas se muevan en la dirección opuesta a la de transmisión, protegiendo la fuente de radiofrecuencias. Por otro lado, la fuente de electrones inyecta dichas partículas en la guía de onda principal en sincronización con la radiación de microondas.

La guía de onda principal es un tubo largo cilíndrico de cobre que presenta deflectores circulares, permitiendo incrementar la velocidad de propagación de los electrones hasta que alcanza un valor cercano a la velocidad de la luz.

También remarcamos que la longitud de la guía de aceleración dependerá de la energía cinética final de los electrones, existiendo un rango que va desde los 30 cm para 4 MeV hasta los 150 cm para 25 MeV.

Existen diversos tipos de linacs en el mercado, algunos ofreciendo exclusivamente haces de fotones asociados a 4 MV ó 6 MV mientras que existen otros capaces de ofrecer haces multienergéticos de electrones (6, 9, 12, 16 y 22 MeV) y de fotones (6 y 18 MV). Remarcamos que la producción de haces de fotones es consecuencia de la interacción de haces de electrones con un blanco apropiado, como explicaremos en la sub-sección 2.1.2.

En la primera de las configuraciones citadas, la fuente de electrones y el blanco forman parte de la guía de onda de aceleración y están alineados con el isocentro mecánico del linac, sin requerir un sistema de transporte del haz ni ofrecer la posibilidad de incidir con haces de electrones. En el segundo caso, como consecuencia de las energías disponible y de la longitud de la guía de onda de aceleración, la guía se sitúa paralela al eje horizontal (o con una cierta inclinación respecto a éste) requiriendo un sistema de transporte del haz compuesto por imanes de deflexión (*bending magnet*), bobinas de focalización así como otros elementos, que permiten curvar el haz de electrones incidiendo en el blanco de forma exacta.

Por otro lado, distinguimos las siguientes partes (ver Fig. 2.2) que pertenecen o complementan a un acelerador lineal de electrones:

- **Cáбина del modulador.** Presenta en su interior la fuente de alimentación que transmite los pulsos de tensión requeridos en la fuente de electrones y en el sistema generador de radiofrecuencias. Puede estar ubicada en la sala de tratamiento, en una habitación contigua a ésta, o en la sala de control.
- **Consola de control.** Un conjunto de monitores, sistemas de retro-alimentación automáticos y circuitos de enclavamiento aseguran la estabilidad de las operaciones escogidas en cada caso.
- **Almacén.** Tanto los sistemas auxiliares para la refrigeración, control de la temperatura y de vacío en las guías de transmisión como el sistema de generación de radiofrecuencias se encuentran dentro de este ítem.
- **Gantry.** Contiene a la guía de aceleración y al cabezal, permitiendo a éste rotar sobre el paciente en 360°. Como elementos del cabezal citamos el blanco para la producción de haces fotones, el filtro aplanador, los sistemas de monitorización de dosis y los colimadores secundarios. Todos ellos serán explicados en profundidad en la sub-sección 2.1.3.
- **Mesa de tratamiento.** Hecha de fibra de carbono con el fin de ser lo más radiotransparente posible, está mecanizada y computarizada por mandos externos presentes en la propia mesa y en la consola de control.

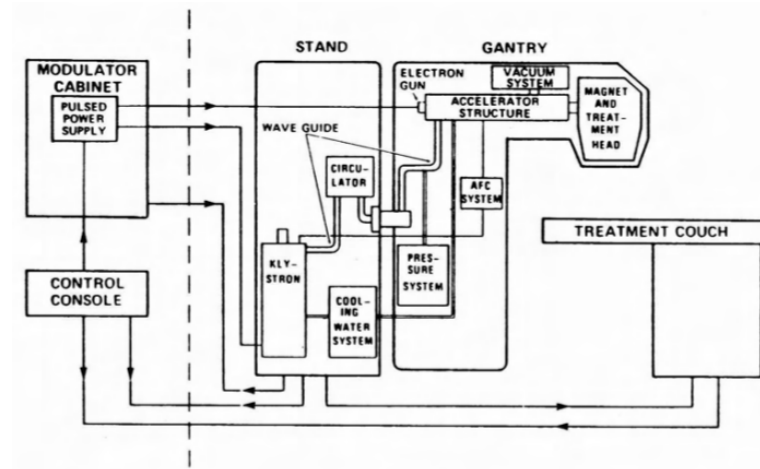


Figura 2.2: Secciones de un linac incluyendo los componentes presentes en cada una de ellas (Karzmark et al., 1993).

Es necesario recalcar la existencia de un punto de referencia en la configuración de los haces de tratamiento. Se trata del isocentro, definido como el punto de intersección entre el eje central del haz, el eje de rotación del gantry, el eje de rotación del colimador y el eje de rotación de la mesa. Idealmente se considera un punto en el espacio, no obstante, y dada las dimensiones del gantry, el centro de rotación estará contenido en una esfera de diámetro igual al isocentro más la incertidumbre asociada a éste. En la Fig. 2.3 vemos un esquema de los ejes de rotación de los diversos elementos del linac mencionados, según el sistema de coordenadas definido por la IEC (*International Electrotechnical Commission*).

Cabe mencionar que en los últimos cuarenta años se han ido sucediendo cinco generaciones de linacs, encontrándose mejoras no sólo en la energía de los haces de partículas, sino también en el acoplamiento de nuevos integrantes que llevan a la computerización del tratamiento y a una mejora en la irradiación del volumen a tratar.

2.1.2. Producción de un haz clínico

Los haces de fotones se generan al hacer incidir el haz pincel de electrones sobre un blanco hecho de un material de alto número atómico como puede ser el wolframio o el oro. Junto a ello, está refrigerado por agua y su espesor asegura la absorción de la mayoría de los electrones. La función que desempeña es producir fotones consecuencia de la desaceleración sufrida por los electrones al interactuar con el blanco, lo que se conoce como efecto *Bremsstrahlung*.

El espectro energético del haz de fotones es continuo, a diferencia del espectro monoenergético de los electrones. Podemos explicar, por ejemplo,

el modo 6 MV de fotones afirmando que se trata de un haz cuya energía máxima se corresponde con la energía de un haz de electrones de 6 MeV. Junto a ello, su energía promedio es igual a la tercera parte de la energía máxima existente para el haz de electrones incidentes.

Para las energías usadas en la práctica clínica, la dirección predominante de los fotones resultantes es la misma que la de los electrones incidentes de manera que el blanco es de transmisión. Por otra parte, presenta una distribución espacial gaussiana en la dirección perpendicular a la principal de propagación.

No obstante, a efectos clínicos es necesario configurar un perfil plano, dentro de unos márgenes a lo largo de las dimensiones del campo de tratamiento, para lo cual se emplea un filtro aplanador (constituido de un componente de bajo número atómico). Este filtro permite suplir la carencia de radiación dispersa en los bordes del campo, pues su grosor es mayor en la parte central, y presenta una simetría circular. Por cada haz de fotones existe una combinación blanco-filtro aplanador particular.

Los aceleradores lineales permiten liberar haces de electrones, con un diámetro de 3 mm, siendo fundamental para ello retirar el blanco y el filtro aplanador de la trayectoria de los electrones. Una vez que el haz atraviesa la ventana de salida de bajo número atómico Z, lo cual minimiza las probabilidades de dispersión del haz de electrones o producción de radiación de frenado, nos encontramos con dos modos de operación en la administración del haz:

- **Dispersión del haz pincel (*pencil beam scattering*):** Utilizando una o varias capas de un material de alta Z (plomo) se genera una fluencia electrónica uniforme a lo largo del campo de tratamiento, con la salvedad de que una pequeña fracción de los electrones emitirá radiación de frenado propiciando la aparición de contaminación fotónica en el haz.
- **Escaner del haz pincel (*pencil beam scanning*):** A través de imanes de curvatura computarizados es factible barrer con el haz pincel el área de tratamiento, minimizando la contaminación de fotones en el haz en comparación con el anterior modo.

2.1.3. Elementos del cabezal de un acelerador

En este apartado vamos a desarrollar las características de los componentes del cabezal del linac (Karzmark et al., 1993; Khan, 2003; Podgorsak, 2005; Mayles et al., 2007). Éste presenta un blindaje grueso de un material de alto número atómico como plomo, wolframio o una aleación de plomo-wolframio, proporcionando una protección frente a la radiación de fuga conforme a las especificaciones existentes en materia de protección radiológica al respecto. Los

integrantes de este elemento, dependiendo del modo de operación (Fig. 2.4), influyen notablemente en las características dosimétricas y geométricas del haz de partículas. Estos componentes se listan a continuación:

- Blanco retractable para la producción de fotones.
- Colimador primario
- Filtros de aplanamiento para fotones y filtros de dispersión para electrones.
- Cámaras de ionización de transmisión.
- Espejo (formación de campo luminoso y escala métrica)
- Colimadores secundarios.
- Cuñas mecánicas (opcional).
- Accesorios (aplicadores en electrones, cuñas físicas y bloques de cerrobend en fotones)

Colimador Primario

El colimador primario es una abertura cónica mecanizada en un bloque de blindaje de wolframio, el cual proporciona una atenuación del haz primario inferior al 0,1 %, se encuentra debajo del blanco de fotones y constituye el primer mecanismo de colimación del haz, delimitando el campo al dejar pasar a aquellos fotones que van dirigidos hacia adelante y generando una colimación en forma de círculo. Su cometido, al igual que los colimadores secundarios, es asegurar que una parte determinada del paciente va a ser irradiada, impidiendo la de zonas no deseadas. A continuación, nos encontramos con el filtro aplanador o con las láminas de dispersión, dependiendo si estamos trabajando en modo fotones o electrones respectivamente, cuyas características y funciones han sido ya descritas en la sub-sección 2.1.2.

Sistema de monitorización del haz

Normalmente está constituido por cámaras plano-paralelas (aunque en algunos aceleradores son cámaras cilíndricas) que nos dan una medida de la ionización producida en el cabezal del acelerador, y se encuentran selladas para conseguir que sus lecturas sean independientes de las condiciones de presión y temperatura. Estos detectores deben ser lo más transparente posible a la radiación incidente, ser lo suficientemente amplios como para detectar todo el campo de radiación y operar en condiciones de saturación. Además, como objetivo tienen controlar la tasa de dosis, la dosis integrada, la

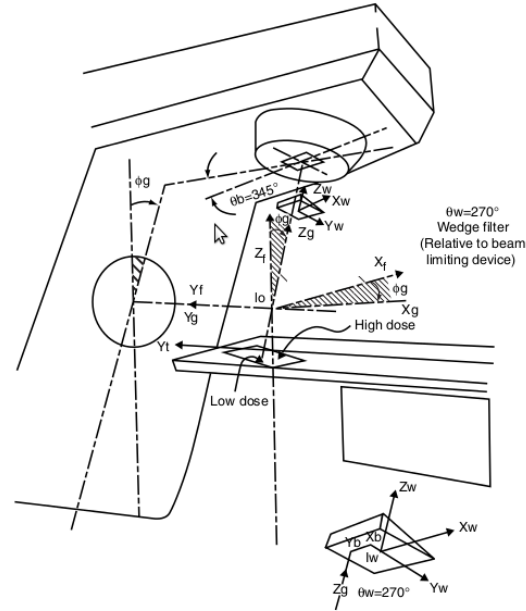


Figura 2.3: Sistemas de coordenadas especificados por la IEC requeridos en la orientación para tratamientos de pacientes en el linac (Mayles et al., 2007).

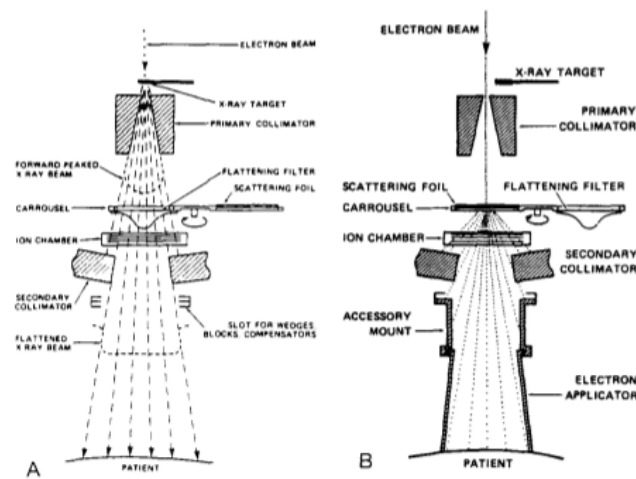


Figura 2.4: Elementos de un cabezal en el modo de fotones (A) y de electrones (B) (Khan, 2003).

simetría y homogeneidad del campo de radiación, e interrumpir la liberación de dosis si alguno de los parámetros mencionados arriba presenta valores fuera de tolerancia. Es necesario remarcar que conforme más dividida, o estructurada, esté la cámara en partes mayor facilidad habrá de controlar el haz.

Se sitúan entre el sistema de colimación secundario y el filtro aplanador (o filtro de dispersión en el caso de electrones), estableciéndose como un sistema de dos cámaras, primaria y secundaria, con una diferencia de tensión y electrómetro particulares de cada una de ellas. Con esta configuración, en caso de fallar la cámara primaria, la secundaria continuará con el proceso de lectura. Una vez iniciada la liberación de dosis, la corriente en el colector de ambas cámaras está relacionada con la tasa de dosis proporcionada al paciente. Sin embargo, la lectura de las cámaras de transmisión se da en MU (*Monitor Unit*), que está asociada a la dosis absorbida en una condiciones estándar, i. e. distancia fuente-superficie de 100 cm, tamaño de campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, y profundidad de medida igual a la profundidad del máximo de dosis. Se suele definir 1 MU como la corriente integrada asociada a 1 cGy en dichas condiciones.

Colimadores Secundarios

Están formados por cuatro bloques de wolframio, dos constituyendo las mordazas superiores y los otros dos las inferiores, definiendo campos rectangulares de $40 \times 40 \text{ cm}^2$ de área máxima en el isocentro con el añadido de ser independientes. También es necesario indicar que el movimiento de estos dispositivos es en arco, asegurando de esta forma seguir la divergencia del haz, y que en su diseño el espesor y la relación tamaño de la fuente - distancia cara frontal sean tales que se consiga la definición deseada del haz.

Otros modificadores del haz

- **Cuñas mecánicas, físicas y virtuales.** Estos elementos permiten obtener un campo de intensidad, asociado al paso de la radiación por bloques, con una inclinación dada a lo largo del perfil del haz. La angulación puede estar fijada con ángulos de 15° , 30° , 45° y 60° , si hablamos de cuñas mecánicas o físicas, o bien disponer de un rango de valores continuo que va desde 15° hasta 60° para cuñas virtuales. El material de las cuñas mecánicas y físicas es latón, aluminio o plomo y pueden estar situadas justo debajo del sistema de monitorización del haz (cuñas mecánicas) y ser retractables o fuera del cabezal y acoplado a éste (cuñas físicas). Mención aparte tiene la cuña virtual, pues consigue eliminar el incremento en la distancia entre la fuente y la cara frontal del cabezal existente para cuñas mecánicas, o tener que entrar en la sala de tratamiento para acoplar al cabezal la cuña

física requerida. La idea es conseguir el patrón de perfil por medio del movimiento de una de las mordazas permaneciendo la otra inmóvil.

- **Aplicadores.** La distribución de dosis en un campo de electrones se ve altamente influenciada por el sistema de colimación debido a la dispersión producida por éste. Debido a ello, son necesarios los aplicadores pues delimitan el campo de tratamiento y ayudan a alcanzar la homogeneidad correcta en el haz. Están hechos de un material de baja Z como aluminio o plástico para minimizar la contaminación fotónica, presentan formas rectangulares, circulares, cuadradas y se encuentran conectados al acelerador de una forma análoga a la cuña física.

2.1.4. Desarrollo de integrantes claves en la implementación de nuevas técnicas en radioterapia

Colimador Multiláminas (MLC)

La eficacia de un tratamiento de radioterapia está ligada (entre otros factores) a la dosis recibida en tejido sano, lo cual implica la necesidad de una conformación en volumen tumoral más exacta y el uso de un mayor número de segmentos, para así minimizar la dosis en los órganos a riesgo.

En las últimas décadas se ha desarrollado un nuevo tipo de colimador, MLC (*Multileaf Collimator*), compuesto por una aleación de wolframio y con un número de láminas de hasta 160 integrantes. Este dispositivo permite reproducir formas geométricas irregulares de tamaños diversos, que unido con una adecuada sincronización computarizada de las secuencias de posicionamiento de las láminas, propician el reemplazamiento de los colimadores secundarios y bloques de cerrobend en la definición de los campos de radiación. Gracias a estas características, resulta factible incorporar técnicas de modulación de la intensidad de fotones primarios, como IMRT y VMAT, que precisan de la superposición de segmentos de radiación, algunos con dimensiones reducidas en la dirección de movimiento del MLC y/o áreas inferiores a $2 \times 2 \text{ cm}^2$. Estas técnicas modernas de radioterapia posibilitan, en comparación con técnicas convencionales, liberar una mayor dosis en células tumorales y la disminución de la dosis en tejidos sanos.

En función del grado de sustitución de, o complementariedad con, los colimadores secundarios encontramos tres tipos de MLC (American Association of Physicists in Medicine, 2001a):

1. Substituto de las mordazas superiores. Situada por encima de las mordazas inferiores, sustituye el sistema convencional de colimación. Adicionalmente existen unas mordazas de refuerzo, por encima del MLC, para reducir la radiación de fuga de las láminas. Como ventaja se requieren rangos de posicionamiento de láminas inferiores dando lugar

a un cabezal más compacto. Sin embargo, dado que está más lejos del isocentro mecánico la anchura de las láminas debe ser menor, para proporcionar un mismo tamaño de campo en este punto. Esto implica una sofisticación en su diseño superior al presente en otros modelos.

2. Substituto de las mordazas inferiores. Reemplaza el sistema convencional de colimación sin necesidad de recurrir a colimadores para disminuir la transmisión intra- interláminas.
3. Complementario. Forma parte del sistema convencional y en algunos casos se usan elementos adicionales externos, acoplados al cabezal, para generar una colimación extra. Su principal desventaja es la adición de más espacio en el cabezal en comparación con los dos modelos anteriores.

Dispositivo electrónico de imagen portal (EPID)

Para poder comprobar que se irradia la región del paciente deseada se debe utilizar sistemas de verificación por imagen, individualizados a la geometría del paciente en cuestión, de manera que se reduzca la incertidumbre asociada a su posicionamiento y se pueda determinar el movimiento interno de órganos, y los cambios morfológicos generados, a lo largo del tratamiento.

Un primer paso en las verificaciones de tratamientos se realizan a través de la comparación de la imagen conseguida en una fracción del tratamiento, gracias al EPID (*Electronic Portal Imaging Device*), con la imagen de referencia que puede ser una reconstrucción digital a partir del estudio CT del paciente, o una radiografía en el kilovoltaje o megavoltaje (American Association of Physicists in Medicine, 2001b).

El sistema MV-CBCT (*MegaVoltage Cone-Beam Computed Tomography*) emplea haces de fotones producidos por el linac y el EPID asociado a éste, proporcionando imágenes en el MV (*MegaVoltage*) que otorgan información anatómica relevante del paciente. Por su parte, el sistema kV-CBCT (*kilo-Voltage Cone-Beam Computed Tomography*) usa un sistema de generación de rayos X perpendicular al gantry y el EPID dando como resultado imágenes de mejor calidad, en términos de contraste y resolución espacial, que las obtenidas con MV-CBCT (American Association of Physicists in Medicine, 2012). Estos métodos de adquisición de imagen han propiciado la rápida implementación de la IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*) en la actividad clínica, y suponen la base para el desarrollo de la radioterapia adaptativa (American Association of Physicists in Medicine, 2012).

2.2. Sistema de planificación comercial (TPS)

2.2.1. Introducción

Un TPS es un software diseñado para calcular distribuciones de dosis que maximizen el control tumoral y minimizen las complicaciones en tejido sano. A través de esta herramienta establecemos los parámetros que caracterizan un tratamiento de radioterapia, en lo referente al ángulo de gantry de cada incidencia en el acelerador, las posiciones de los colimadores secundarios y ángulos respecto al eje de giro de la mesa o del colimador establecidos por campo de radiación, MUs total del tratamiento y contribución relativa de los campos de radiación (pesos), etc. Su motor gráfico permite visualizar las distribuciones de dosis calculadas, según el algoritmo de cálculo existente en él, sobre las imágenes del paciente en las cuales se han establecido las regiones de interés clínico. Además, es factible la visualización de las proyecciones en el isocentro de los haces generados en adición a las estructuras anatómicas del paciente, así como histogramas dosis-volumen del tratamiento global, reconstrucciones digitales de imágenes planares a partir de estudios tridimensionales y fusión de imágenes pertenecientes a distintas modalidades de adquisición.

Junto a ello, aparecen mecanismos de optimización basados en métodos iterativos, que permiten alcanzar soluciones dosimétricas caracterizadas por mapas heterogéneos de fluencias fotónicas, según unas ligaduras dosis-volumen establecidas por el usuario en el histograma dosis-volumen, en base a la optimización de las aperturas y pesos de cada segmento o pesos exclusivamente. Diferentes planificadores permiten, además, definir parámetros relativos al cálculo de dosis en cuanto a las dimensiones de la matriz de cálculo y, en algunos casos, tipo de algoritmo de cálculo. Los TPSs presentan como hardware asociado una CPU (*Central Processing Unit*), con especificaciones de rendimiento, potencia de cálculo y memoria RAM (*Random Access Memory*) elevadas para las aplicaciones requeridas, junto a la existencia de dispositivos externos para obtener y/o guardar imágenes de un caso clínico. En adición a ello, se establece una red de comunicación entre el linac y el TPS, con el fin facilitar el traslado de información desde una estación de trabajo, para la planificación de tratamientos, a la consola de control del acelerador.

2.2.2. Algoritmos de cálculo de dosis

El algoritmo de cálculo de dosis asociado representa el componente más importante del TPS y es crucial para la evaluación de los valores de dosis en paciente y las implicaciones clínicas que ello conlleva. Es necesario matizar, que previo a la dosimetría clínica en pacientes se ha efectuado una modelización de los haces de radiación del acelerador, a través de una

parametrización analítica de éstos basados en comparativas con medidas experimentales en agua para diversos tamaños de campo, energías de haces y SSD (*Source-Surface Distance*).

La bondad de un algoritmo de cálculo se mide según la exactitud de los valores de dosis obtenidos y el tiempo empleado en la obtención de éstos, de esta forma un compromiso entre rapidez y exactitud están presentes siempre en el desarrollo de un modelo a implementar. Sin embargo, la exactitud se ve comprometida en regiones heterogéneas pues se precisa de una conocimiento más profundo de los fenómenos físicos existentes, lo que implica además un mayor consumo de tiempo. Este hecho constata el principal motivo de mejora de los sistemas de cálculo analíticos desde su incursión en la actividad clínica asistencial.

A la hora de distinguir los sistemas de cálculo que han ido apareciendo desde los años 50 del siglo pasado, diferenciamos tres clases de algoritmos:

- (a) **Algoritmos clásicos.** Encontramos algoritmos monodimensionales basados en correcciones de la dosis por densidad según la ley de Batho y el RTAR (*Ratio of Tissue-Air Ratio*) (Papanikolaou y Sotirios, 2009), basados en la interpolación/extrapolación de datos experimentales medidos en agua a una SSD específica. Más adelante, se elaboraron algoritmos bidimensionales que, a diferencia del modelo monodimensional, incluyen la contribución de la radiación dispersa a través de métodos semiempíricos.
- (b) **Algoritmos basados en modelos.** La necesidad de obtener resultados más exactos de la dosis, teniendo en cuenta los procesos físicos involucrados en el transporte de partículas, se ve contrarrestada por las simplificaciones necesarias para adquirir tiempos de cálculo acordes con los requerimientos clínicos. Bajo esta premisa nacen los algoritmos basados en la convolución del TERMA (*Total Energy Released per unit MAss*) debido a los fotones primarios, con un kernel que describe la energía depositada por los electrones secundarios en el medio. Dependiendo del modelado de la radiación dispersa según el kernel implementado en el algoritmo, se alcanzará un mayor o menor grado de exactitud en el cálculo y nos permitirá diferenciar entre diferentes algoritmos de convolución.
- (c) **Algoritmos basados en los principios físicos.** Dadas las limitaciones expuestas por los algoritmos analíticos pertenecientes al modelo anterior para efectuar una dosimetría adecuada en condiciones de desequilibrio electrónico, i.e. en presencia de campos pequeños que son comunes en tratamientos de intensidad modulada, la aparición del método Montecarlo para la simulación detallada de los procesos físicos presentes, ha permitido alcanzar las mayores cotas de exactitud y precisión en dosimetría clínica. Pese a que su principal desventaja

son los tiempos de cálculo requeridos, los cuales son incompatibles con la actividad clínica rutinaria, numerosos esfuerzos se han efectuado para reducirlos a través de la introducción de métodos de reducción de varianza y de las últimas mejoras tecnológicas, favoreciendo la inmersión de los sistemas de planificación basados en el método Montecarlo en el ámbito sanitario. Junto a los algoritmos MC (*Monte Carlo*), encontramos otro modelo capaz de reproducir la física dada en el transporte de partículas, con una exactitud menor que Montecarlo pero con mayor rapidez, a través de la resolución por métodos numéricos de la ecuación de transporte de Boltzmann (Vassiliev et al., 2010).

Como ya hemos mencionado anteriormente, el cálculo de la dosis se efectúa por medio de la convolución del TERMA con los kernels de dosis. Para calcular el primer factor, requerimos de la fluencia energética de fotones primarios obtenida por medio de simulaciones MC según diversos métodos (Mohan et al., 1985; Ahnesjö y Andreo, 1989). Una vez obtenido, definimos el TERMA para un haz monoenergético estrecho en un medio homogéneo, a través de la siguiente ecuación (Oelfke y Scholz, 2006):

$$T(\vec{r}) = \frac{\mu}{\rho}(\vec{r})\Psi(\vec{r}) \quad (2.1)$$

Siendo μ el coeficiente de atenuación lineal del medio, ρ su densidad física y $\Psi(\vec{r})$ la fluencia energética de fotones primarios. Por su parte, los kernels que dan cuenta de la energía depositada por unidad de masa de electrones secundarios son obtenidos por simulación MC (Mackie et al., 1988). Dichos electrones son producidos debido a las interacciones de los fotones primarios, fotones de dispersión primaria, secundaria y múltiple y los fotones debido a *bremsstrahlung* y aniquilación positrón-electrón con el medio. A este tipo de funciones se les conoce como *point-spread kernel*.

A continuación describimos los algoritmos analíticos más comunes en los servicios de Radiofísica, i.e. los algoritmos *pencil beam* y de superposición-convolución, atendiendo a sus características más reseñables y las aportaciones efectuadas para su consecuente desarrollo.

Algoritmo de Superposición-Convolución

Los algoritmos de superposición-convolución (Mackie et al., 1985; Papanikolaou et al., 1993) fueron implementados en dosimetría clínica, a fin de reducir las divergencias dosimétricas halladas para haces de fotones de alta energías en condiciones de desequilibrio electrónico (Woo y Cunningham, 1989). La dosis es calculada a partir de la superposición de kernels de dosis, derivados de las interacciones de los fotones primarios con el medio, con un peso relativo definido según el TERMA en cada punto. Es necesario aclarar que en condiciones de heterogeneidad, tanto el TERMA como los kernels son corregidos por las inhomogeneidades existentes.

Un inconveniente de este modelo es el carácter no invariante de los kernels, lo que impide usar la aproximación del cálculo de dosis como una integral de convolución, o una multiplicación de factores en el espacio de Fourier usando la transformada rápida de Fourier. Tan sólo en medios homogéneos podremos asumir la invarianza de los kernels, y por tanto reducir considerablemente los tiempos de computación requeridos.

Junto a la aceptación de invarianza de kernels, existe otro método que permite la reducción de tiempo en la suma de contribuciones de los kernels a la dosis total. Se trata del algoritmo *Collapsed Cone* (Ahnesjö, 1989) basado en la discretización angular de los kernels, reduciéndolos a una sección cónica. En la convolución con el TERMA todas las aportaciones a la energía liberada, por los elementos volumétricos del eje, en los conos coaxiales son transportadas linealmente, atenuadas y depositadas en elementos del eje.

Pencil Beam

El algoritmo de *pencil beam* (Mohan et al., 1986; Bortfeld et al., 1993) fue desarrollado a fin de reducir los largos tiempos de computación requeridos en los algoritmos de convolución. Para ello hallamos la distribución de dosis, relativa al punto de interacción de la radiación primaria con el medio, como la integral de línea de los *point-spread* kernels. De esta forma reducimos parte de la información dosimétrica al asumir esas trayectorias rectilíneas, lo que hace no podamos modelar correctamente la dispersión lateral de la radiación.

2.3. Dosimetría física en medios heterogéneos. Uso de la película radiocrómica.

2.3.1. Introducción

La ventaja en el uso de películas radiocrómicas, en verificaciones dosimétricas de tratamientos de IMRT, reside en la insuficiente resolución espacial de los detectores convencionales (del orden del cm) frente a gradientes de dosis cercanos al mm. Las películas radiocrómicas se caracterizan por su alta resolución espacial, escasa dependencia energética, pequeño espesor y composición equivalente a tejido (Lewis et al., 2012; Mücke et al., 2011).

Comparándolas con las películas radiográficas son múltiples las ventajas, pues no necesitan de proceso de revelado, no es necesario un chasis o cassette, son independientes de la tasa de dosis, presentan mejores características energéticas e insensibilidad a condiciones ambientales (salvo situaciones de humedad relativa alta).

Para el caso de medios heterogéneos, diversos estudios han empleado los resultados dosimétricos obtenidos con película radiocrómica como referencia a la hora de efectuar comparativas con sistemas de cálculo analíticos y

MC (Paelinck et al., 2005; Caccia et al., 2014), demostrando la capacidad para reproducir mapas de dosis bidimensionales con una resolución espacial sub-milimétrica, siempre y cuando se emplee un protocolo de dosimetría adecuado.

En el servicio de Radiofísica del HUVVM (Hospital Universitario Virgen Macarena – Sevilla, España) contamos con un protocolo basado en los estudios (Lewis et al., 2012; Micke et al., 2011) que permite obtener distribuciones de dosis en película radiocrómica, minimizando las fuentes de incertidumbre asociadas a la medida de dosis en el detector y al proceso de digitalización a través del escáner. Es necesario recalcar que las películas radiocrómicas, pertenecientes a un lote concreto, han sido calibradas previamente en unidades de dosis absorbida en agua según el proceso descrito en (Miras y Arráns, 2009).

Imponemos un tiempo de espera tras irradiación, para paliar el fenómeno de autorrevelado, y establecemos una orientación de referencia en el proceso de lectura del escáner para minimizar los fenómenos ópticos existentes. Junto a ello, y tras aplicar la curva de calibración adquirida anteriormente, corregimos los valores de dosis de los efectos de distorsión lateral en el proceso de lectura del escáner (Miras y Arráns, 2009). Por último, se realiza una corrección multicanal (Micke et al., 2011), teniendo así en cuenta toda la información albergada en los canales de información de la imagen y eliminando divergencias provocadas por la manipulación de dichos detectores.

Afirmamos en vista a los procedimientos implementados para la dosimetría con películas radiocrómicas en el HUVVM, y los interesantes resultados publicados por diversos grupos de trabajos en medios inhomogéneos, la conveniencia de emplear la película radiocrómica como detector de referencia para dosimetrías relativas en medios heterogéneos con el fin de obtener mapas de dosis, con rangos espaciales que cubran las regiones de interés a estudiar, dentro de una precisión sub-milimétrica.

2.3.2. Características de los modelos EBT2 y EBT3

Las películas radiocrómicas usadas actualmente de forma común en verificación de tratamientos de radioterapia y parte del control de calidad de aceleradores, son los modelos EBT2 y EBT3 de GafChromic (International Specialty Products, Wayne, Estados Unidos). Están basados en estructuras monómeras microcristalinas, que componen la capa activa del detector, insertadas entre agregados de polímeros (Bekerat et al., 2014). Junto a ello, experimentan una coloración azul fruto de una reacción química (polimerización de los monómeros), al ser expuestos a la radiación con una absorción más elevada en el espectro del rojo (575 - 675 nm). Por tanto, los cambios en densidad óptica producidos en la capa activa están relacionados con la dosis absorbida.

Ambos modelos presentan las mismas características en términos de uniformidad, evolución temporal de la coloración, y respuesta dosimétrica fotónica. Además, contienen una capa de colorante amarillo para las correcciones de uniformidad y pueden sumergirse en agua durante un breve período de tiempo (Reinhardt et al., 2012).

Capa	Espesor (μm)	$\rho(\text{g}/\text{cm}^3)$	w_H	w_{Li}	w_C	w_O	w_{Al}
Base de poliéster liso	50	1,35	0,364		0,455	0,182	
Adhesivo acrílico	20	1,2	0,571		0,333	0,095	
Material activo	28	1,2	0,568	0,006	0,276	0,133	0,016
Base de poliéster liso	175	1,35	0,364		0,455	0,182	

Tabla 2.1: Espesor, densidad física y pesos de los componentes químicos de cada constituyente de la película radiocrómica EBT2 (Lewis, 2014).

Capa	Espesor (μm)	$\rho(\text{g}/\text{cm}^3)$	w_H	w_{Li}	w_C	w_O	w_{Al}
Base de poliéster mate	125	1,35	0,364		0,455	0,182	
Material activo	28	1,2	0,568	0,006	0,276	0,133	0,016
Base de poliéster mate	125	1,35	0,364		0,455	0,182	

Tabla 2.2: Espesor, densidad física y pesos de los componentes químicos de cada constituyente de la película radiocrómica EBT3 (Lewis, 2014).

La película EBT2 presenta una capa activa de 30 μm situada de forma asimétrica entre una sección de sustrato de poliéster de 175 μm , un adhesivo para fijar la capa activa de 25 μm y un refuerzo de polímeros de 50 μm . Esta configuración provoca que la orientación de la cara respecto al escáner comercial juegue un papel crucial en el procesamiento de datos. Para paliar este efecto, el modelo EBT3 dispone la capa activa de 28 μm equidistante entre dos capas de poliéster de 120 μm . Junto a ello, en su superficie presenta SiO_2 necesario para evitar la formación de anillos de Newton en la imagen digital originada tras la lectura en escáner (Lewis et al., 2012). A modo de resumen se ha dispuesto en las Tablas 2.1-2.2 los espesores, densidades físicas y las composiciones químicas de los integrantes de cada tipo de película radiocrómica descrito.

Dadas las características y ventajas del modelo EBT3 frente a su predecesor, y en adición a los notables resultados constatados con película radiocrómica, se ha elegido este detector para los estudios de nuestro proyecto que abarcan la medida de dosis absorbida tanto en medios homogéneos como heterogéneos.

Capítulo 3

Simulaciones Montecarlo en el marco de la física médica. El código GEANT4

RESUMEN: En el desarrollo de multitud de trabajos se ha empleado el método MC como algoritmo de cálculo, desde mediados del siglo pasado, a fin de conseguir resultados más exactos y evidenciar las aproximaciones acometidas por métodos convencionales. El objetivo global en el marco de la investigación en física médica es la implementación de este algoritmo de cálculo en la rutina clínica. En este capítulo describiremos el método MC y mostraremos las características más importantes de la plataforma Geant4 (*Geometry ANd Tracking*), un tipo de algoritmo MC que hemos empleado para la obtención de diversos resultados en las diferentes etapas de nuestro estudio dosimétrico.

ABSTRACT: Since the 1950s MC method has been employed as calculation algorithm, at the development of different studies, in order to obtain more accurate results and highlight the approximations done by conventional methods. The global main aim in the Medical Physics investigation framework is the implementation of the MC method in the clinical routine. In this chapter we describe the MC method and develop the main characteristics of the Geant4 toolkit, a MC code which we have employed in the acquisition of diverse results at the different stages of our dosimetric studies.

3.1. Orígenes y propiedades del método Montecarlo

El método MC es una herramienta computacional basada en el empleo de número aleatorios para generar soluciones a problemas matemáticos complejos. Por tanto damos solución a un problema macroscópico en base a simular interacciones microscópicas, consiguiendo una simplificación del modelo que describe a nuestro sistema (Bielajew, 2013). No obstante, debido a su carácter fundamentalmente experimental los resultados obtenidos en las investigaciones con el método MC, serán consecuencia de repetidos intentos hasta alcanzar una solución satisfactoria.

El algoritmo del método Monte Carlo permite la obtención del valor esperado de una magnitud, según el teorema del límite central, mediante la convergencia de N simulaciones independientes con una varianza σ^2 inversamente proporcional a N (Bielajew, 2013). Es evidente que conforme aumentemos el número de historias, el valor calculado será cada vez más próximo al real. Por tanto, la exactitud de nuestras simulaciones dependerán de la eficiencia asociada al algoritmo MC y de los rendimientos de los procesadores computacionales

El primer experimento basado en el empleo de métodos estadísticos es el conocido como *la aguja de Buffon*, enunciado en 1733 por el propio George Louis Leclerc, conde de Buffon (1707-1788) y resuelto en 1757. La idea fundamental del problema es la obtención de un valor aproximado de π , según el número M de agujas de longitud l capaces de cruzar alguna recta de una serie de rectas paralelas, equiespaciadas una distancia d , tras lanzar un número total N de agujas. Si la longitud de las agujas es inferior al espaciado entre líneas, el valor de π viene dado por la siguiente ecuación (Johansen, 2010; Bielajew, 2013; Sóbol, 1983):

$$\pi = \frac{2Nl}{Md} \quad (3.1)$$

La inviabilidad práctica de este experimento, debido al elevado número de repeticiones que es necesario efectuar, no impidió el continuo desarrollo de métodos estadísticos para la resolución de problemas complejos. En la década de los años cuarenta del siglo pasado se empezó a usar una aplicación estadística, conocida como método Montecarlo, capaz de modelar el transporte de partículas en la materia mediante el empleo de números aleatorios. Esta herramienta es el fruto de los trabajos para el desarrollo de la bomba atómica, en el laboratorio de Los Álamos (Estados Unidos), efectuados por los matemáticos John von Neumann (1903-1957) y Stanislaw Ulam (1909-1984). El característico nombre de este método está relacionado con los juegos de azar presentes en el casino de Monte-Carlo (Mónaco) (Johansen, 2010; Bielajew, 2013).

Como ya hemos comentado, una de sus características fundamentales es el empleo de números aleatorios, siendo clave la utilización de un generador

que satisfaga los requerimientos matemáticos y temporales. Primitivamente contábamos con generadores mecánicos como el lanzamiento de dados o de una moneda, con el principal inconveniente de los largos tiempos necesarios para la producción de números aleatorios. El avance tecnológico, con la implementación en el ámbito científico del cálculo computacional, supuso la capacidad de crear enormes series de valores aleatorios de forma rápida. En el caso de la computación analógica, presentan la peculiaridad de no ser reproducibles, lo cual dificultaba posteriores comprobaciones rutinarias (a veces necesarias) del programa utilizado. No obstante, la aparición de la computación digital permitió obtener eficientemente grandes series reproducibles que requerían de poco almacenamiento. Sin embargo, al presentar las computadoras un marcado carácter determinista los números son realmente pseudoaleatorios, i. e. números deterministas con ciertas propiedades estadísticas semejantes a las presentes en las series de números aleatorios (Johansen, 2010; Bielajew, 2013; Sóbol, 1983). De entre los diversos algoritmos para la generación de números pseudoaleatorios (Sóbol, 1983), destacamos el método de los cuadrados medios. Desarrollado por John von Neumann en 1946, consiste en obtener un número aleatorio a partir de los dígitos centrales del cuadrado del número aleatorio anterior, partiendo de un número inicial aleatorio (semilla). Es importante recalcar que, como ocurre con todos los generadores de números pseudoaleatorios, el éxito en generaciones múltiples dependerá de la no repetición de la semilla en cada simulación individual (Sóbol, 1983).

Ya en las últimas décadas, las mejoras en términos de *hardware* en computadoras y la implementación de la estadística bayesiana han logrado, junto a la incipiente necesidad de determinar integrales tridimensionales elevadamente complejas de difícil o imposible resolución por métodos analíticos convencionales, popularizar el método MC a partir de 1970 y otorgarle un carácter más versátil al ampliar su campo de trabajo sobre diversas áreas (Johansen, 2010; Bielajew, 2013), como por ejemplo astrofísica, física nuclear, física de partículas, física médica, meteorología, biología, economía, etc.

3.1.1. Métodos de muestreo

En la realización de cálculos por el método MC, es necesario efectuar un muestreo de las distribuciones de probabilidad que caracterizan a las variables aleatorias presentes en las simulaciones independientes. Dentro de los diversos algoritmos MC, encontramos dos clases generales empleadas para distribuciones conocidas (muestreo por inversión y muestreo por rechazo) y una tercera (muestreo por importancia) para distribuciones desconocidas empleando otra distribución que sí es sabida (Johansen, 2010).

Muestreo por inversión

Supongamos una variable aleatoria X con densidad de probabilidad f asociada a la función de distribución acumulada $F(x)$. El método por inversión permite obtener $F(x)$, entendida como la probabilidad de que $X \leq x$, a partir de la función inversa F^{-1} de una variable aleatoria U , que suponemos uniforme en $[0,1]$. La probabilidad P de $X \leq x$ viene expresada por la siguiente fórmula:

$$P(X \leq x) = P(F^{-1}(U) \leq x) = P(U \leq F(x)) = F(x) \quad (3.2)$$

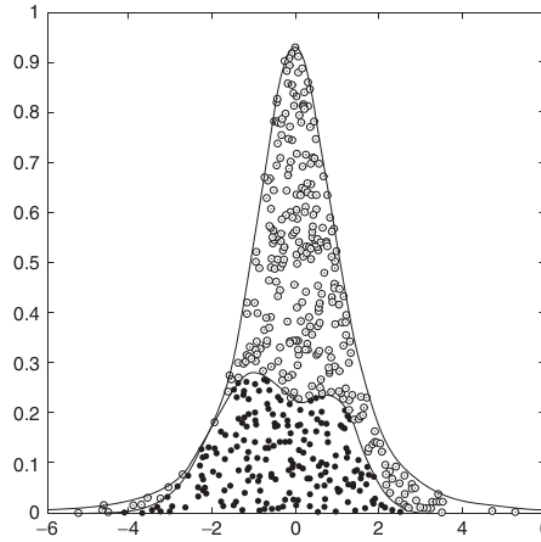


Figura 3.1: Representación de un ejemplo de muestreo por aceptación-rechazo (Johansen, 2010). En la figura representada los círculos rellenos son iguales a los muestreos aceptados, mientras que los círculos huecos son los rechazados.

Muestreo por aceptación-rechazo

Partimos de la siguiente idea: un conjunto de variables aleatorias, que siguen una distribución de densidad de probabilidad, $f(x)$, es igual a un muestreo uniforme dentro del área que queda debajo de la curva descrita por dicha distribución. El muestreo por aceptación-rechazo emplea esta premisa, eliminando las muestras que quedan fuera de la región de interés (Johansen, 2010) (ver Fig. 3.1). Sea $f(x)$ la función a muestrear y $g(x)$ una distribución de la cual podemos extraer muestras bajo la restricción $f(x) < Mg(x)$, siendo M una constante que generalmente tomaremos mayor que 1, es factible muestrear f a través de estos pasos:

1. Adquirimos un muestreo x_i de g .

2. Tomamos el valor de una variable aleatoria U , distribuida uniformemente entre 0 y M .
3. Si $U < \frac{f(x_i)}{g(x_i)}$ aceptamos el muestreo, en caso contrario volvemos al primer punto.

Muestreo por importancia

Este método permite efectuar muestreos en distribuciones complejas para las cuales los algoritmos descritos arriba no son eficientes. Haciendo uso de una función $g(x)$ introducimos pesos a cada muestreo generado en ella, basados en su importancia en el cálculo del estimador para una función de densidad de probabilidad de interés $f(x)$ (Johansen, 2010).

3.2. Códigos Montecarlo de propósito general para el transporte de partículas en la materia

Un código MC de propósito general es aquel que permite simular la interacción radiación-materia para un amplio rango energético de una gran variedad de partículas, incorporando geometrías de elevada complejidad compuestas por materiales de diversa índole, proporcionando resultados con una alta exactitud a expensas de largos tiempos de computación (Brualla et al., 2017). Como ejemplos de este tipo de códigos encontramos EGSnrc (Kawrakow, 2000), PENELOPE (Salvat et al., 2011), MCNP (X-5 MONTE CARLO TEAM, 2008) y GEANT4 (Agostinelli et al., 2003; Allison et al., 2006, 2016).

La elección de GEANT4 como elemento principal de trabajo para la obtención de diversos resultados en este estudio, reside en su carácter de *software libre*, i. e. es factible conocer su código fuente y, si fuera necesario, modificar parte de él con el propósito de alcanzar la codificación de una aplicación más adaptada a las necesidades del usuario. Junto a ello, se trata de un código muy flexible y potente capaz de producir modelos geométricos muy complejos y a su vez permitir la definición de múltiples volúmenes sensibles para el registro de diversos observables. Finalmente, y como veremos a continuación, la alta documentación accesible de forma gratuita, el mantenimiento constante de la plataforma, las actualizaciones del código y la existencia de foros para la resolución de dudas y proposición de sugerencias, hacen que el atractivo de GEANT4 como herramienta de simulación sea muy alto para grupos de investigación en física médica (Geant4 Collaboration, 1998).

3.2.1. Características del código GEANT4

El código GEANT4 (Agostinelli et al., 2003; Allison et al., 2006, 2016) es un conjunto de herramientas computacionales, basadas en la programación orientada a objetos. Permite simular el transporte de partículas a través de la materia, gracias al empleo de multitud de clases c++ específicas que permiten reproducir la geometría del experimento, los procesos físicos presentes en las interacciones radiación-materia, los volúmenes de registro de magnitudes de interés, etc. Sus áreas de aplicación son muy diversas, destacando física de altas energías, física nuclear y de partículas, así como física médica, astrofísica y estudios aeroespaciales (Geant4 Collaboration, 1998).

Los estudios efectuados en el CERN (*European Organization for Nuclear Research* – Ginebra, Suiza) y KEK (*High Energy Accelerator Research Organization* – Tsukuba, Ibaraki, Japón) en el año 1993 sobre mejoras en términos de prestaciones y eficiencia de computación del código GEANT3, el cual está programado en el lenguaje FORTRAN, dieron lugar a la formación del grupo de trabajo internacional RD44 con el objetivo común de crear una herramienta, basada en el paradigma de la programación orientada a objeto, con la suficiente versatilidad y flexibilidad para cumplir las condiciones de los experimentos venideros de la física subatómica (Agostinelli et al., 2003). Esta proposición fue trasladada al DRDC (*Detector Research and Development Committee*) del CERN a fin de dar viabilidad a este proyecto. Este grupo de trabajo rápidamente se expandió alcanzando colaboraciones en diferentes partes de Europa (incluyendo Rusia), Asia (Japón) y América del Norte (Canadá y Estados Unidos), ampliando además su objetivo inicial hacia otras ramas de la física como la física nuclear, física de aceleradores, astrofísica y física médica. En 1998 se generó, en base a los objetivos propuestos y mediante el empleo de c++ como lenguaje de programación, la primera versión de la plataforma GEANT4. En 1999 el RD44 fue renombrado como colaboración GEANT4, teniendo como tarea principal la producción mejoras en el código que satisfagan los requerimientos de los usuarios y que permitan alcanzar cotas de eficiencia computacional mayores (Allison et al., 2006, 2016).

A la hora de generar una aplicación en GEANT4, debemos presentar conocimientos avanzados en programación con el lenguaje c++ a fin de codificar un programa que proporcione, tras su ejecución, las magnitudes que queremos analizar. Junto a ello, será necesario el uso de una serie de clases, o componentes de GEANT4, que serán utilizadas en mayor o menor medida según las características del problema que se aborde. A continuación, vamos a describir las categorías más importantes según la información dada en Agostinelli et al. (2003). Todas ellas aparecen mostradas en la Fig. 3.2.

- **Global:** Establece el sistema de unidades, las constantes y los genera-

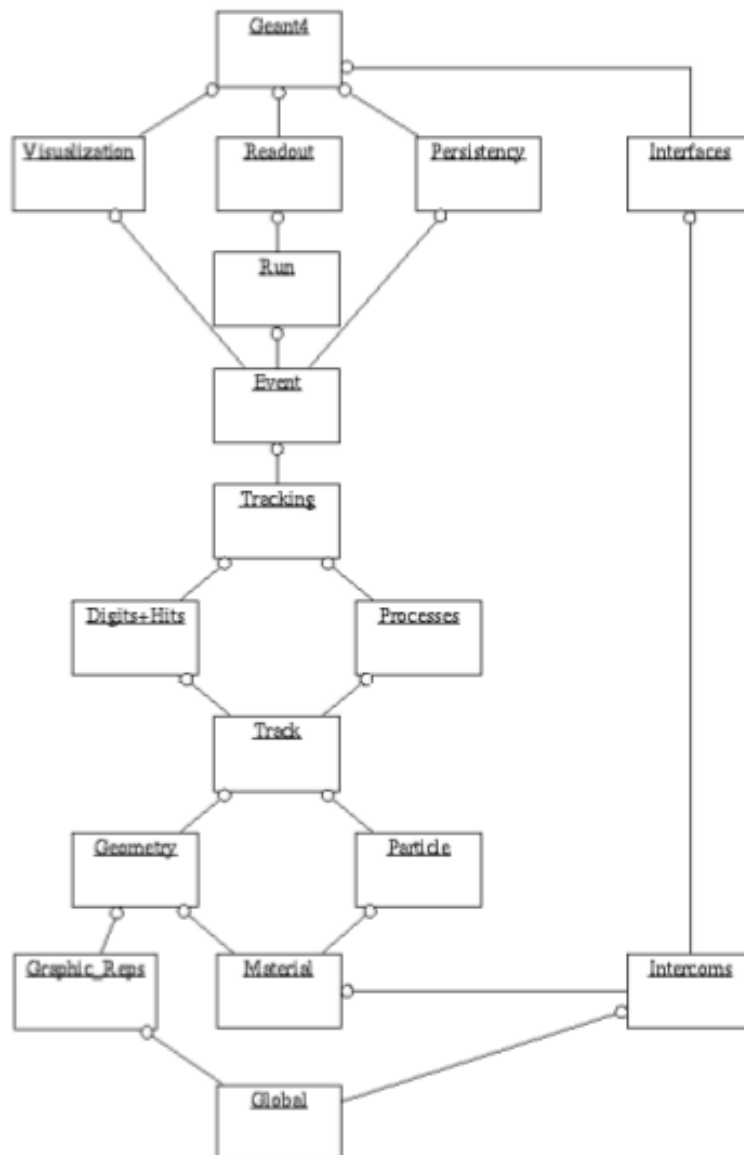


Figura 3.2: Diagrama de categorías de clases en GEANT4 (Agostinelli et al., 2003). Las terminaciones en círculo indican una relación de uso entre clases de cada categoría en la ejecución del código, pero no implica una derivación de clases.

dores de números aleatorios.

- **Materials / Particles:** Clases que describen las propiedades físicas de las partículas y de los materiales establecidos en la simulación, con el propósito de modelar correctamente el transporte de partículas.
- **Geometry:** Clases que permiten la creación de cualquier tipo de geometría necesaria para la simulación virtual de nuestro sistema.
- **Track:** Presenta las clases requeridas para conocer el estado de la partícula en cada momento de la simulación y las que modifican dicho estado.
- **Processes:** Contiene los modelos físicos y tabla de datos que permitan simular las interacciones radiación-materia, constatando los cambios en el estado de la partícula.
- **Tracking:** Monitoriza los cambios en el estado de la partícula, proveyendo dicha información a los volúmenes de registro.
- **Event:** Controla todas las partículas derivadas de una partícula primaria, creada por el propio generador de partículas primarias.
- **Run:** Esta sección coordinada toda la información relativa a los elementos de la clase *Event* que constituyen la simulación MC.

Cada componente del código, que se corresponde con una librería específica, es supervisado por un determinado grupo de trabajo de la colaboración, que consiste en una agrupación de expertos de una actividad de la colaboración GEANT4. Estas pueden ser tareas como control de calidad, coordinación de software y coordinación de la documentación. De esta forma, se consigue una estructura de apoyo sobre la cual los usuarios de GEANT4 pueden preguntar dudas o realizar sugerencias.

Por otro lado, en la generación de la aplicación por parte del usuario es obligatorio la implementación de tres clases: *UserDetectorConstruction*, relativa a la geometría, *UserPhysicsList*, en relación a la física presente en la simulación y *UserPrimaryGeneratorAction* como generador de partículas primarias.

3.3. Desarrollo de aplicaciones Montecarlo en Física Médica

En física médica, las medidas experimentales de diversas magnitudes se efectúan con haces de partículas que llegan a presentar una intensidad elevada sucediéndose una enorme multitud de eventos. Las magnitudes, por tanto, que se pretenden medir requieren de un nivel estadístico (número de

historias) muy elevado para conseguir una precisión y exactitud adecuadas. Las simulaciones MC permiten generar una recreación virtual de los parámetros que definen la configuración experimental que deseamos reproducir, atendiendo al haz de partículas primarias, los modelos físicos, la geometría del detector, etc. Esto permite la elaboración de diferentes tests, con un nivel de detalle establecido por el propio usuario a fin de evaluar de forma múltiple diversos observables de interés.

Desde la primera aparición de los trabajos de Kahn en 1950 sobre la modelación de la atenuación de neutrones a través del método MC (Rogers, 2006), el uso de simulaciones MC para investigaciones en este campo ha estado muy presente en los últimos sesenta años. A partir de la década de 1980 y hasta el año 2005 se produjo una duplicación de los trabajos publicados con MC como herramienta de trabajo cada cinco años. Tras dicho año, se modera la tasa de aumento de artículos hasta llegar a los últimos tres años, que permanece prácticamente constante según inferimos de las estadísticas publicadas en el NCBI (*National Center for Biotechnology Information*).

A continuación, vamos a destacar diversos trabajos de distinta naturaleza que emplearon el método MC como herramienta de trabajo. Respecto a algoritmos de cálculo de dosis, Mackie et al. (1985) establecieron el método de cálculo de la dosis absorbida basado en la convolución de los *kernels* calculados por el método MC, que describen la energía cedida por la radiación secundaria, con la fluencia energética de fotones primarios. Por su parte, Ahnesjö (1989) describieron el algoritmo *Collapsed Cone* y empleó simulaciones MC para la comparativa dosimétrica con los resultados obtenidos mediante dicho algoritmo. En cuanto al modelado del cabezal de un linac, Sheikh-Bagheri y Rogers (2002) establecieron los parámetros del haz primario de electrones de un linac que mayor influencia tiene en la dosimetría en agua con fotones. Por otro lado, Francescon et al. (2008) efectuaron la determinación de los factores de dispersión totales por medio de simulaciones MC para sistemas de colimación en un equipo de radiocirugía, comparándolos además con los obtenidos experimentalmente. En lo referente a equipos de imagen Zaidi (1999) revisó los fundamentos, desarrollos y avances de herramientas que permiten la construcción de los modelos geométricos, en las simulaciones MC, de equipos de imagen en Medicina Nuclear. Jarry et al. (2006) realizaron una validación MC del modelo geométrico de un sistema de imagen kV-CBCT. En el caso de artículos con implicaciones clínicas destacamos el trabajo de Titt et al. (2006). Este grupo de trabajo analizó las propiedades de los haces terapéuticos sin filtro aplanador y la viabilidad del uso de éstos en técnicas de intensidad modulada mediante simulaciones MC. Vanderstraeten et al. (2006) realizaron una comparativa entre cálculos dosimétricos efectuados con diversos algoritmos, existentes en sistemas de planificación comunes, y los obtenidos con el método MC

para tratamientos de cáncer de pulmón. Teke et al. (2015) desarrollaron una herramienta MC universal para la determinación de ficheros de espacios de fase y su aplicabilidad en un linac sin filtro aplanador con haces de fotones de 10 MV. Por otra parte, estudiaron la posibilidad de emplear esta herramienta para la simulación MC de tratamientos estereotácticos de cáncer de pulmón. Sobre dosimetría física, Sutherland y Rogers (2010) estudiaron las dependencias energéticas, en la medida de la dosis absorbida, de varios modelos de película radiocrómica a través del método MC. Andreo y Benmakhlouf (2017) evaluaron las dependencias de los parámetros densidad física, densidad electrónica, potencial de ionización media y el efecto densidad en la medida de la dosis absorbida, por parte de varios detectores de estado sólido, para campos pequeños de fotones de 6 MV. Finalmente, y en otra rama de investigación, Badal y Badano (2009) introdujeron el concepto de cálculos MC mediante el uso de procesadores tipo GPU (*Graphics Processing Unit*) en lugar de los conocidos CPU, con las consecuentes mejoras en términos de velocidad del cálculo computacional.

La implementación de GEANT4 en aplicaciones para física médica tiene su origen en la validación del código para energías terapéuticas (Cirrone et al., 2005; Faddegon et al., 2009). De entre las múltiples publicaciones destacamos el desarrollo de programas orientados a esta rama de la física y basados en el código GEANT4, como es el caso de GAMOS (*Geant4-based Architecture for Medicine-Oriented Simulations*) (Arce et al., 2011, 2008), GATE (*Geant4 Application for Tomographic Emission*) (Jan et al., 2011; Santin et al., 2013), TOPAS (*TOol for Particle Simulation*) (Perl et al., 2011) y PTSim (*Particle Therapy Simulation*) (Aso et al., 2010; Akagi et al., 2011). La consolidación de este tipo de herramientas se debe a la capacidad de simplificar operaciones complejas, en la codificación de aplicaciones, y permitir una fácil asimilación de conceptos de programación al usuario, especialmente aquellos no necesariamente familiarizados con la programación en lenguaje C++.

Destacamos también trabajos de grupos de investigación, en torno a conceptos y/o elementos clave en la administración de dosis, que emplean GEANT4 como herramienta de trabajo. En lo referente a creación de geometrías y navegación entre vóxeles, Tacke et al. (2006) desarrollaron una herramienta que, basándose en geometrías obtenidas por medio de un software CAD externo, permite obtener con una alta fidelidad (respecto a las especificaciones de fabricante) un modelo geométrico para el MLC 160-MLC de Siemens. Para la validación de dicho modelo se efectuaron una serie de evaluaciones dosimétricas entre medidas experimentales y cálculos GEANT4. Jiang y Paganetti (2004) introdujeron un nuevo algoritmo para reducir los tiempos de computación en el proceso de navegación de vóxeles. Este proceso de navegación se entiende como la determinación del volumen del cual sale una partícula y en el que va a entrar tras producirse la

simulación de un *step*. Schümann et al. (2012) hicieron una revisión y comparativa de los algoritmos existentes en GEANT4 para la navegación de vóxeles en simulaciones con haces de protones. Xiao et al. (2010) implementaron una herramienta de lectura de ficheros DICOM (*Dicom Imaging and Communications in Medicine*) en el proceso de verificación GEANT4 de tratamientos de radioterapia, con técnicas de lectura de vóxeles basadas en los anteriores artículos. Otras publicaciones a tener en cuenta son las siguientes: Cortés-Giraldo et al. (2012) produjeron una aplicación que permite la leer y guardar ficheros de espacios de fase, basados en el formato propuesto por la IAEA (*International Atomic Energy Agency*), en simulaciones GEANT4. Sawkey et al. (2012) llevaron a cabo una comparativa de los diversos algoritmos para el modelado de la dispersión de electrones en GEANT4. Titt et al. (2012) efectuaron una comparativa entre GEANT4 y el código MCNPX en base a los cálculos dosimétricos con haces de protones. Sommer et al. (2017) estudiaron los efectos de diversos parámetros en la radiación emitida por placas de Ru¹⁰⁶, empleadas en tratamientos de braquiterapia oftálmica, simulada por medio del código GEANT4. Mención especial merece los trabajos enfocados en la validación de GEANT4 para energías muy bajas (Incerti et al., 2010, 2016; Champion et al., 2014; Wang y Vassiliev, 2014; Bordage et al., 2016) con el fin de efectuar estudios en el campo de la microdosimetría y nanodosimetría.

Parte II

Caracterización y validación de los elementos GEANT4 requeridos en el cálculo dosimétrico

Capítulo 4

Revisión del código GEANT4 para la simulación del cabezal del acelerador Siemens Oncor

RESUMEN: En este capítulo hemos efectuado una validación global de nuestra nueva versión de la aplicación GEANT4 dedicada a la simulación del cabezal del linac Siemens Oncor Impression Plus (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania), instalado en el HUVIM. Esta etapa, además, supone el primer paso para la implementación de los elementos necesarios para la evaluación MC de distribuciones de dosis en geometrías complejas, individuales y heterogéneas. Para ello, hemos comparado valores experimentales de dosis absolutas y relativas en agua frente a nuestros cálculos MC para campos de radiación de diversos tamaños. Las medidas experimentales fueron realizadas por el Servicio de Radiofísica del HUVIM operando el acelerador en modo fotones de 6 MV y empleando una cámara de ionización de $0,125 \text{ cm}^3$. Los cálculos dosimétricos obtenidos para tamaños de campo de $2 \times 2 \text{ cm}^2$, $10 \times 10 \text{ cm}^2$ y $20 \times 20 \text{ cm}^2$ presentaron desviaciones respecto a los datos experimentales $< 2\%$. Por su parte, los *Output Factors* calculados mostraron una discrepancia máxima de $-0,015$ frente a los valores experimentales. Este nivel de concordancia en términos de exactitud, unido a la baja incertidumbre estadística local en la zona del máximo de dosis ($< 1\%$, 1σ), propicia su validación frente a medidas experimentales.

ABSTRACT: In this chapter, a global validation of the Siemens Oncor Impression Plus linac (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) treatment head, installed at the HUVIM. Furthermore, this stage represents the first step towards the implementation of the necessary items for the MC evaluation of dose distributions in complex, individual

and heterogenous geometries. For this purpose, we have compared experimental values of relative and absolute doses in water against our MC calculations for various radiation field sizes. Experimental measurements were done by the HUVIM Medical Physics Department, with the linac working in 6 MV photon mode, using a 0,125 cm³ cylindrical ionization chamber. Dosimetric calculations obtained for 2×2 cm², 10×10 cm² and 20×20 cm² field sizes present deviations with respect to experimental values < 2%. On the other hand, calculated *Output Factors* showed a discrepancy up to -0,015 compared with measured data. This level of concordance in terms of accuracy with a low local statistical uncertainty at the maximum zone (< 1%, 1σ), implies its validation through the comparison with experimental values.

4.1. Introducción

Nuestro primer paso en la consecución del proyecto que presentamos es el modelado de nuestra fuente de radiación, i. e. el cabezal del linac que se emplea tanto en la realización de nuestras medidas experimentales como para la irradiación de pacientes, cuyos tratamientos estarán sujetos a verificaciones por medio del método MC. Este proceso de simulación de la geometría del cabezal junto al modelado del haz primario de electrones, necesario para la producción de haces de fotones terapéuticos como vimos en la sub-sección 2.1.2, está presente en numerosos estudios. No obstante, nos hemos basado principalmente en el trabajo de Sheikh-Bagheri y Rogers (2002) para conocer qué parámetros del haz primario de electrones tienen una mayor influencia en los cálculos dosimétricos en agua con haces de fotones.

Partimos de la simulación del cabezal del acelerador Siemens Oncor Impression Plus, para el modo de fotones de 6 MV con la versión 9.3.p01 del código GEANT4, desarrollado previamente en nuestro grupo (Cortés-Giraldo, 2011). Dicho cabezal consta de una serie de elementos cuyas características, según especificaciones del fabricante, han sido incluidas completamente. Se empleó *Livermore Low-Energy EM* como paquete de procesos físicos con un corte de producción para partículas secundarias fijado en 0,1 mm.

En la Fig. 4.1 observamos una representación hecha con OpenGL (Kronos Group, 2006) de la geometría del cabezal modelada con GEANT4. Empezando por la parte superior de esta figura diferenciamos: el blanco (que está fabricado de una aleación de W principalmente), el filtro aplanador, la cámara de monitorización de dosis, el espejo, las mordazas y una de las bancadas del MLC. Junto a la geometría del cabezal, se simuló un tanque de agua como volumen detector, recogiendo rendimientos en profundidad PDD (*Percentage Depth Dose*) y perfiles de dosis laterales *inplane* y *crossplane*, i. e. en la dirección de movimiento de las mordazas y en la dirección

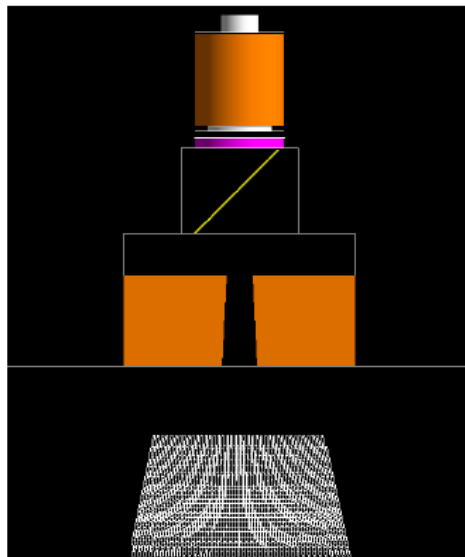


Figura 4.1: Representación gráfica de los elementos del cabezal del acelerador simulados en GEANT4. Los elementos representados comenzando por la parte superior de la imagen son: el blanco, el filtro aplanador, la cámara de monitorización de dosis, el espejo, las mordazas y una de las bancadas del MLC. Las láminas impares están más cercanas a la fuente de radiación que las pares, un hecho singular del diseño del 160-MLC.

perpendicular respectivamente, para tamaños de campo de $20 \times 20 \text{ cm}^2$, $10 \times 10 \text{ cm}^2$, $5 \times 5 \text{ cm}^2$ y $2 \times 2 \text{ cm}^2$. En el análisis de los rendimientos y perfiles de dosis absorbida calculados se obtuvo una desviación dosimétrica inferior al 3 %, acorde con recomendaciones de la ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*)(ICRU, 1976), al ser comparadas frente a las medidas experimentales.

Dado que actualmente trabajamos con la versión 10.01.p01 de GEANT4, nuestro objetivo es hacer una revisión de los parámetros del haz primario de electrones con esta nueva versión del código, con el fin de obtener una caracterización dosimétrica de campos de diversos tamaños según las tolerancias dosimétricas propuestas en American Association of Physicists in Medicine (2004), i. e. con una exactitud dosimétrica $< 2\% - 3\%$ y desviaciones espaciales $< 2-3 \text{ mm}$. Esta validación dosimétrica de resultados frente a medidas experimentales supone la aceptación del modelo propuesto para el cabezal del linac Siemens Oncor. Además constituye la base sobre la que se establecen posteriores estudios dosimétricos encaminados hacia la dosimetría en pacientes para casos clínicos de cáncer de pulmón (capítulo 8).

4.2. Material y Método

4.2.1. Medidas experimentales

Para llevar a cabo las distintas medidas experimentales con película radiocrómica, contamos con el linac Siemens Oncor Impresion Plus instalado en el HUVIM. Este dispositivo es capaz de establecer dos modos de energía fotónica nominal, 6 MV y 15 MV, así como seis modos de energías de electrones con valores 6, 9, 12, 15, 18 y 21 MeV respectivamente. A diferencia de su antecesor, el linac Siemens Primus, proporciona una mayor tasa de dosis en las dos opciones existentes (alta y baja) y puede presentar un MLC, Siemens 160-MLC, con láminas de anchura proyectada en el isocentro de 5 mm permitiendo configurar aperturas que propicien alcanzar mayores cotas de homogeneidad y cobertura dosimétricas en volumen tumoral, en comparación con anteriores modelos de MLC. A esto se le añade una mayor velocidad de las láminas con la consecuente reducción de los tiempos de tratamiento (Tacke et al., 2008).

Rendimientos de dosis en profundidad (PDDs)

Las medidas experimentales realizadas en el HUVIM fueron llevadas a cabo por el Servicio de Radiofísica empleando una cámara de ionización de 0,125 cm³ PTW 31010 Semiflex (PTW, Friburgo, Alemania), tanto para los PDDs como para las medidas de los perfiles en las direcciones *crossplane* e *inplane* a profundidades de 1,5 cm, 5 cm, 10 cm y 20 cm. Para efectuar las respectivas medidas se utilizó la cuba de agua PTW MP3 con paredes de 2 cm de grosor y rango de escaneo de 60 × 50 × 40,8 cm³. Acerca de la orientación, debemos aclarar que el eje *X* va en la dirección de movimiento del MLC, el eje *Z* en la dirección del eje central del haz y el eje *Y* perpendicular a ambos. Este sistema de coordenadas se empleó también para las simulaciones con GEANT4.

Los PDDs experimentales fueron adquiridos situando el punto efectivo de medida del detector en el eje central del haz de fotones (eje *Z*), con una SSD de 100 cm, y a una profundidad inicial en maniquí de $d = 0,1$ cm. Los pasos del detector fueron 0,05 cm para $d \leq 2$ cm, 0,1 cm para $2 \text{ cm} < d \leq 6$ cm y 0,25 cm para $d > 6$ cm.

Perfiles laterales de dosis

Experimentalmente fueron adquiridos a una SSD de 100 cm y profundidades de 1,5 cm, 5,0 cm, 10,0 cm y 20,0 cm, usando también la cámara de ionización PTW 31010 Semiflex. El punto efectivo de medida del detector fue dispuesto a la profundidad requerida, y se estableció un paso de 1 mm entre lecturas de dosis.

Dosimetría absoluta y factores de salida (OFs)

De entre los diversos documentos para la dosimetría en agua con haces de fotones de altas energías, se han seguido las indicaciones sugeridas en el protocolo TRS-398 de la IAEA (IAEA, 2000). Según este informe, a la hora de medir la dosis absorbida en agua es necesario constituir una SSD de 100 cm, disponer el punto de efectivo de medida del detector (cámara de ionización cilíndrica) en el eje central del haz, a profundidad de 10 cm en el maniquí de agua, y un tamaño de campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Éstas son las condiciones de referencia en nuestra dosimetría y siguiéndolas debemos modificar la configuración de ciertos parámetros del linac relacionados con la monitorización de la dosis, en la consola de control de éste, de manera que a la profundidad del máximo de dosis ($d_M = 1,5 \text{ cm}$) para fotones de 6 MV obtengamos una correspondencia de 1 MU igual a 1 cGy.

Dentro de nuestro estudio dosimétrico es obligatorio atender a la definición del OF (*Output Factor*). Esta magnitud es una medida de la dependencia de la dosis con el tamaño de campo, y resulta imprescindible a la hora de validar los resultados dosimétricos para los diferentes tamaños de campo radioterápicos. El OF se define de la siguiente forma:

$$\text{OF} = \frac{D^{\text{ref}}(d = 10 \text{ cm})}{D_{10 \times 10}^{\text{ref}}(d = 10 \text{ cm})}, \quad (4.1)$$

o sea, básicamente se trata de dividir la dosis de un campo concreto, a una profundidad de 10 cm, entre la dosis a esa misma profundidad de un campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$. La elección de medir a $d = 10 \text{ cm}$ reside en el hecho de evitar la influencia de los electrones derivados de la interacción de los fotones con los colimadores secundarios del linac en la medida de la dosis absorbida.

4.2.2. Código GEANT4

Las simulaciones MC siguieron el esquema propuesto en Cortés-Giraldo (2011), el cual se basa en las propuestas del informe número 105 de la AAPM (*The American Association of Physicists in Medicine*) (Chetty et al., 2007). En nuestro caso, las tres etapas que hemos definido para las simulaciones son:

- En la primera etapa se simulan 10^{10} electrones (o historias) incidiendo en el blanco, sin tener en cuenta divergencia del haz, para generar un espacio de fases *IAEAphsp* justo debajo de la cámara de monitorización, en nuestro caso a 11,327 cm del blanco, con la idea de aprovechar su simetría cilíndrica en el siguiente paso. El corte de producción de partículas secundarias (electrones, fotones y positrones) quedó definido en 0,02 mm.

- Haciendo uso del espacio de fases *IAEAphsp* creado anteriormente, se simularon las partículas a través de las mordazas y MLC con un reciclaje de partículas de 5, haciendo uso de la simetría rotacional con respecto al eje central del haz. Se creó un segundo espacio de fases *IAEAphsp* a 50 cm de la fuente.
- Finalmente, utilizando este segundo espacio de fases se simularon el transporte de las partículas en el tanque de agua, aplicando un factor de reciclaje de 50 para los campos de $20 \times 20 \text{ cm}^2$ y $10 \times 10 \text{ cm}^2$, y 100 para el campo de $2 \times 2 \text{ cm}^2$. Por lo tanto, el número efectivo de eventos simulados puede llegar a ser del orden de 10^{12} .

Los cálculos fueron efectuados con la versión 10.1.p01 de GEANT4 instalada en un clúster linux (CentOS Linux 6.4) de 24 servidores, teniendo cada uno 24 núcleos de computación con 64 GB mínimos de RAM. Para el modelado de procesos físicos empleamos la lista de física *G4EmStandard-option3*. Los valores calculados tras las simulaciones MC con nuestro código Siemens Oncor están dados en Gy/historias. Para el cálculo de los PDDs en GEANT4 definimos un tamaño de vóxel de $0,2 \times 0,2 \times 0,1 \text{ cm}^3$. Para los perfiles *crossplane* se efectuaron los cálculos con un tamaño de vóxel de $1,0 \times 0,1 \times 0,2 \text{ cm}^3$ para el tamaño de campo $20 \times 20 \text{ cm}^2$, mientras que en los campos restantes se varió la dimensión *X* del vóxel en 0,7 cm ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) y 0,5 cm ($2 \times 2 \text{ cm}^2$). Para perfiles *inplane*, los tamaños de vóxel se expresan de igual forma pero permutando el valor de la componente *X* con el de la *Y*.

Por otro lado, tanto los datos experimentales como los cálculos MC están expresados en la representación de los PDDs y perfiles de dosis como porcentajes relativos a un valor dosis de referencia, que en el caso de los PDDs se encuentra a la profundidad del máximo de dosis, 1,5 cm, y para los perfiles de dosis en la posición del eje central del haz independientemente de su profundidad y dirección.

4.3. Resultados

4.3.1. Rendimientos de dosis en profundidad (PDDs)

Para poder establecer los parámetros que modelan el haz primario de electrones, hicimos un ajuste iterativo en función del acuerdo de las curvas de PDD calculadas en agua frente a las medidas experimentalmente, para los diversos tamaños de campo propuestos, partiendo de unos valores iniciales del modelo de dicho haz primario. El ajuste iterativo se realizó siguiendo los resultados fenomenológicos publicados en Sheikh-Bagheri y Rogers (2002)

Finalmente, encontramos que los cálculos de dosis en agua que mejor se ajustan a los valores medidos, según los requisitos dosimétricos-espaciales mencionados en la introducción de este capítulo, se consiguen modelando

el espectro energético haz de electrones como una gaussiana centrada en 6,2 MeV, y FWHM (*Full Width at Half Maximum*) del 14 % con respecto al valor medio. La distribución espacial de los electrones quedó descrita a través de una gaussiana con FWHM de 1,5 mm.

A continuación, describimos el proceso de comparación de los cálculos en GEANT4, que mejor acuerdo proporcionaron en el proceso de modelado del haz primario de electrones, frente a las medidas experimentales. Nuestro primer paso es calcular el coeficiente de normalización de los PDDs calculados, y para ello vamos a modelarlos según la siguiente función:

$$F(d) = [a_0 + a_1(d - d_M) + a_2(d - d_M)^2 + a_3(d - d_M)^3] , \quad (4.2)$$

siendo $d_M = 1,5$ cm la profundidad del máximo y a_i los parámetros que ajustamos. Para cada curva de PDD hemos obtenido un valor del coeficiente a_0 , usado para definir el coeficiente de normalización de PDDs (k_{PDD}^f) de esta forma:

$$k_{\text{PDD}}^f = 1/a_0 , \quad (4.3)$$

Campo (cm ²)	k_{PDD}^f ($\times 10^{13}$ hist/cGy)	$k_{\text{PDD,Old}}^f$ ($\times 10^{13}$ hist/cGy)	$\Delta_{\text{G4-10.1.1,G4-9.3.1}}$
2×2	$9,86 \pm 0,05$	$8,39 \pm 0,03$	17,5 %
10×10	$8,86 \pm 0,06$	$7,380 \pm 0,010$	20,5 %
20×20	$8,33 \pm 0,10$	$7,054 \pm 0,013$	18,09 %

Tabla 4.1: Factores de calibración de los PDDs calculados con GEANT4, para las versiones 10.01.p01 y 9.3.p01, por cada campo de radiación.

En la Tabla 4.1 hemos introducido los valores de k_{PDD}^f por campo para la versión actual de GEANT4, a la izquierda, y los valores para la versión 9.3.p01 (centro), así como la diferencia porcentual entre ambos a la derecha. A continuación, procedemos a normalizar las curvas calculadas y representarlas frente a los valores experimentales (Figs. 4.2- 4.3). La línea continua representa los valores experimentales, mientras que las franjas discontinuas son las desviaciones en un ± 2 % de los valores experimentales, para conseguir así ver si los datos calculados están de acuerdo con las medidas experimentales dentro de esa franja establecida. Las dosis calculadas en GEANT4 incluyen su barra de incertidumbre estadística (1σ), cuyo valor en la zona del máximo se encuentra entre 0,77 % (2×2 cm²) y 0,82 % (10×10 cm²).

4.3.2. Perfiles laterales de dosis

Tras obtener los valores de los coeficientes de calibración de las curvas de rendimiento en profundidad, nuestro siguiente paso es analizar los perfiles

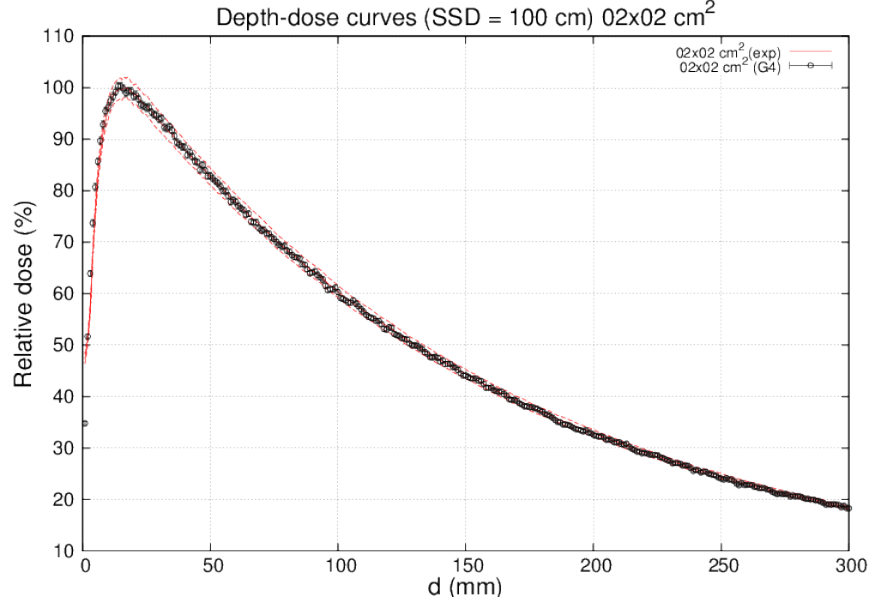


Figura 4.2: Curvas PDD obtenidas en agua ($SSD = 100$ cm) para un campo de 2×2 cm². Los valores calculados en GEANT4 están representados por círculos junto a sus barras de incertidumbre (negro). Las medidas experimentales (rojo) están representadas en forma de línea continua, mientras que las líneas discontinuas establecen las desviaciones dentro de un $\pm 2\%$ de los valores experimentales.

laterales de dosis *crossplane* e *inplane*. De igual forma que hicimos con las curvas PDD, es fundamental efectuar una calibración independiente de las curvas. Para ello, modelamos cada perfil de dosis según la siguiente relación:

$$M(r) = [a_0 + a_1r + a_2r^2 + a_3r^3 + a_4r^4] , \quad (4.4)$$

siendo r la distancia respecto del eje central del haz con valores comprendidos entre $-5,0$ mm y $5,0$ mm, para el campo de 2×2 cm², y en los campos restantes entre $-10,0$ mm y $10,0$ mm. El coeficiente a_0 es necesario en el cálculo el coeficiente de calibración, k_{Perfil}^f , que se obtiene por medio de la siguiente relación:

$$k_{\text{Perfil}}^f = 1/a_0 , \quad (4.5)$$

Campo (cm ²)	$k_{\text{crossplane}}^f$ ($\times 10^{13}$ hist/cGy)	k_{inplane}^f ($\times 10^{13}$ hist/cGy)
2×2	$9,80 \pm 0,03$	$9,84 \pm 0,03$
10×10	$8,71 \pm 0,05$	$8,73 \pm 0,03$
20×20	$8,27 \pm 0,06$	$8,29 \pm 0,04$

Tabla 4.2: Factores de calibración de los perfiles calculados con GEANT4 por dirección y campo de radiación.

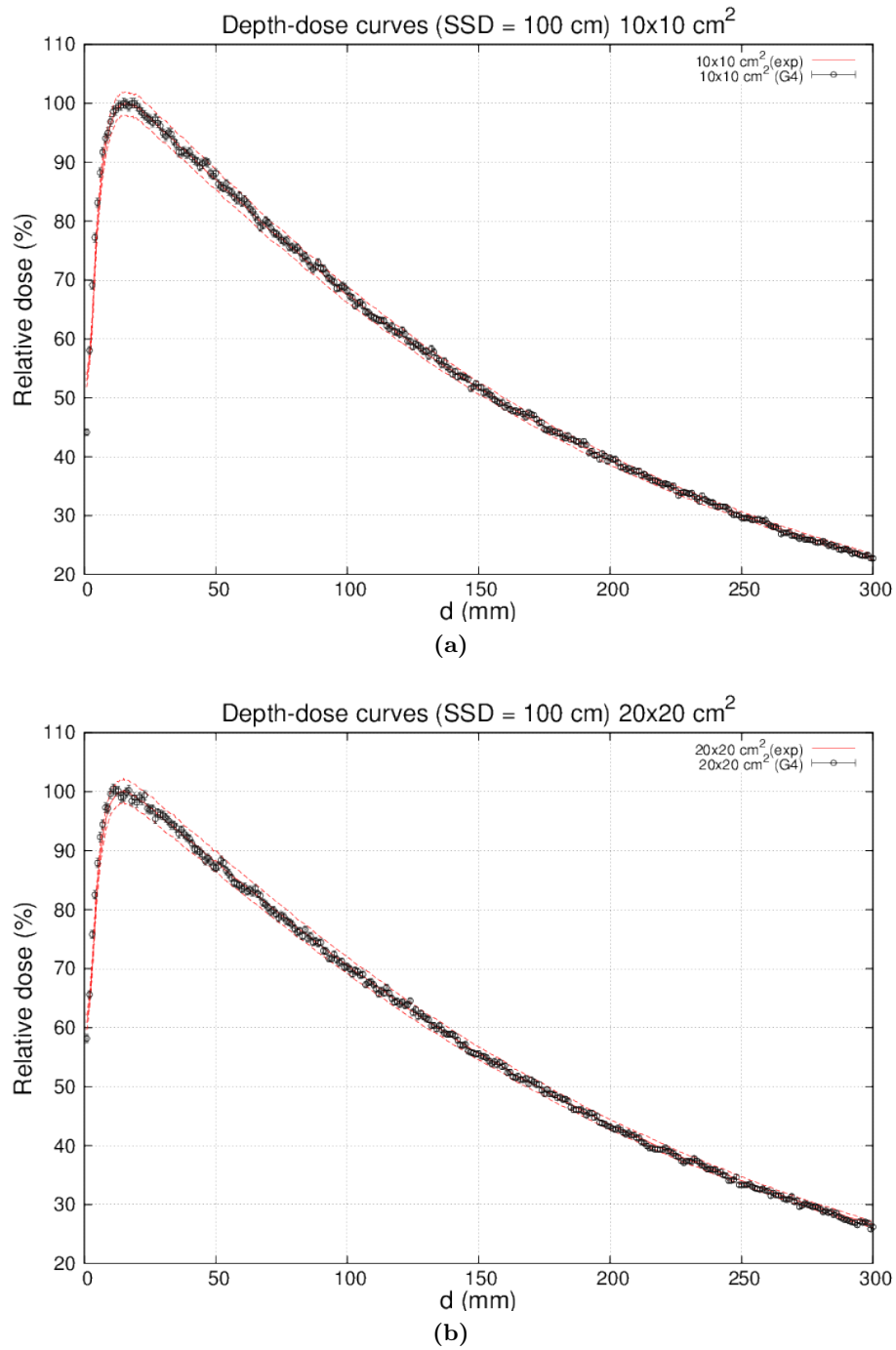


Figura 4.3: Curvas PDD obtenidas en agua ($SSD = 100$ cm) para un campo de a) 10×10 cm² y b) 20×20 cm². Los valores y cálculos mostrados siguen el mismo criterio de representación que el establecido en la Fig. 4.2.

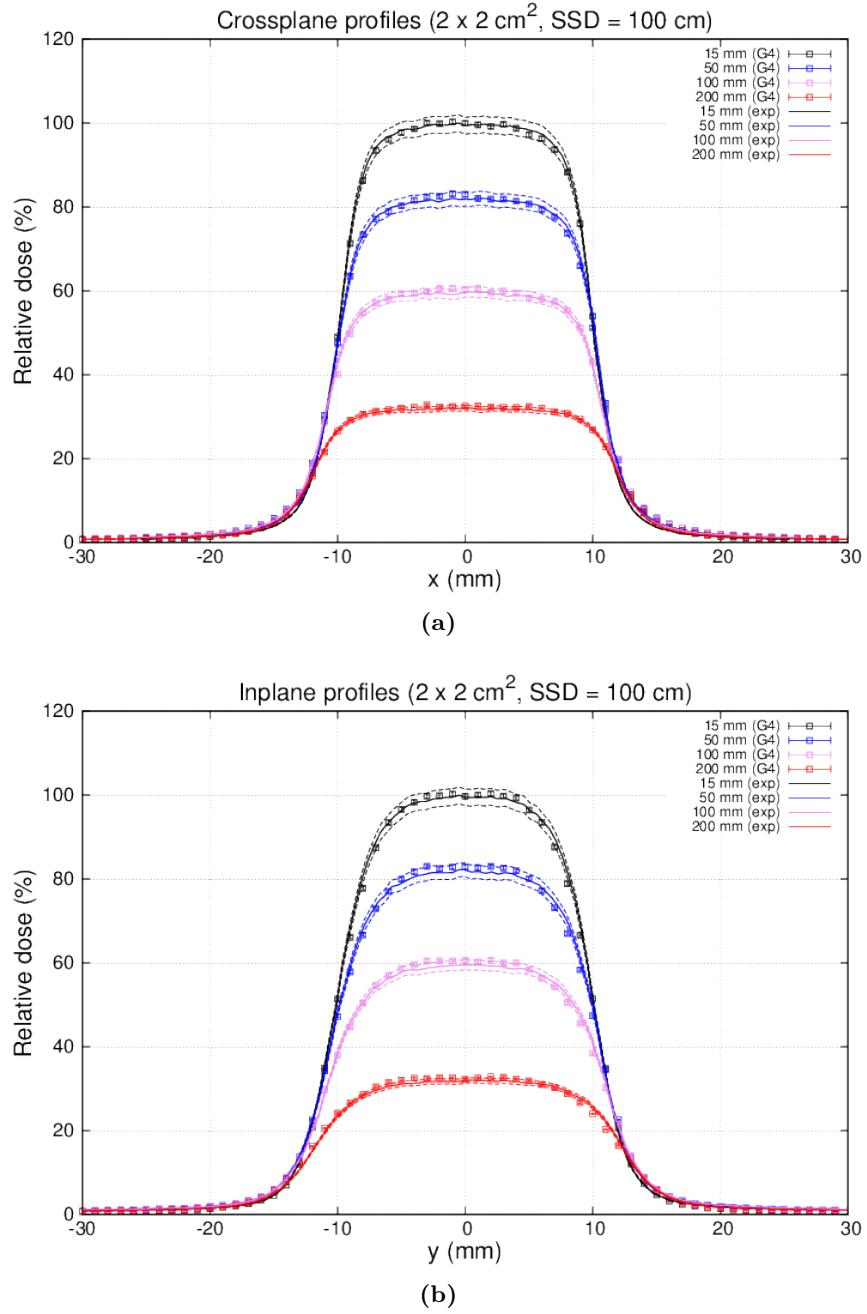


Figura 4.4: Perfiles de dosis obtenidos en agua ($SSD = 100 \text{ cm}$) de un campo $2 \times 2 \text{ cm}^2$ a) en la dirección de movimiento del MLC (*crossplane*) y b) en la dirección perpendicular (*inplane*). Los valores calculados en GEANT4 están representados por círculos junto a sus barras de incertidumbre. Las medidas experimentales están representadas en forma de línea continua, mientras que las líneas discontinuas establecen las desviaciones dentro de un $\pm 2\%$ de los valores experimentales.

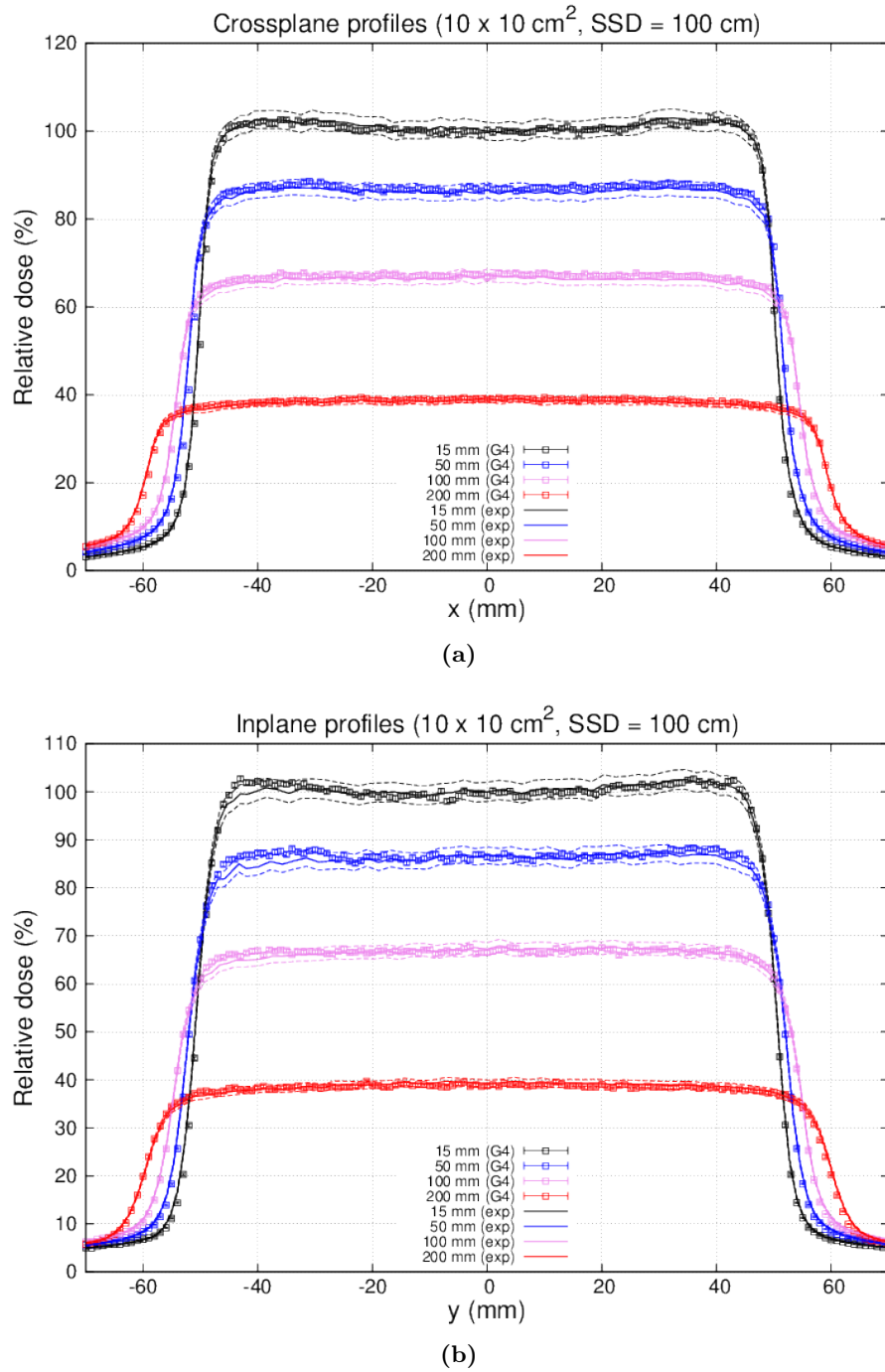


Figura 4.5: Perfiles de dosis obtenidos en agua ($SSD = 100 \text{ cm}$) de un campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$ a) en la dirección de movimiento del MLC y b) en la dirección perpendicular. Los valores y cálculos mostrados siguen el mismo criterio de representación que el establecido en la Fig. 4.4.

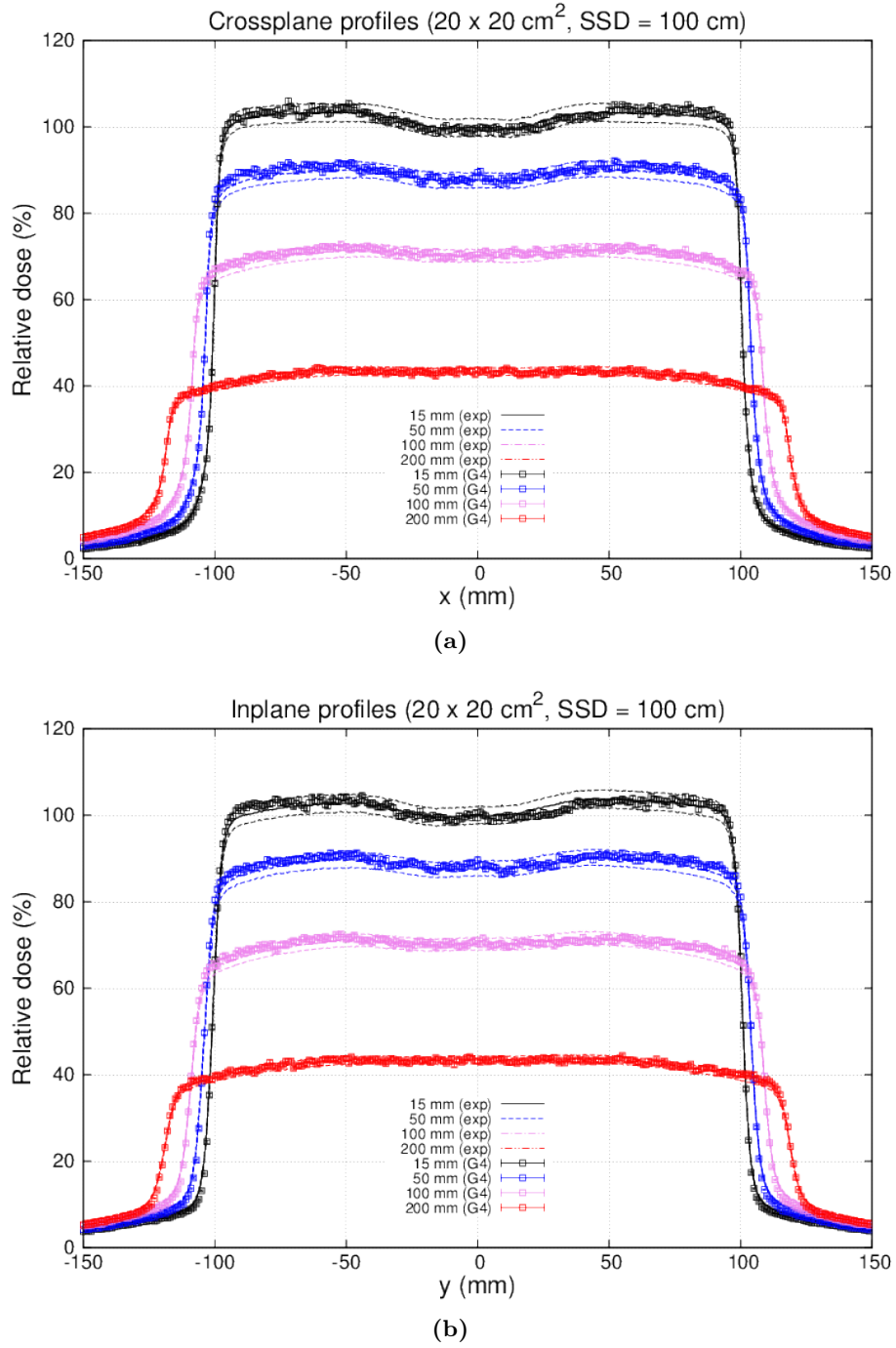


Figura 4.6: Perfiles de dosis obtenidos en agua ($SSD = 100 \text{ cm}$) de un campo $20 \times 20 \text{ cm}^2$ a) en la dirección de movimiento del MLC y b) en la dirección perpendicular. Los valores y cálculos mostrados siguen el mismo criterio de representación que el establecido en la Fig. 4.4.

Gracias a los coeficientes de calibración obtenidos para los perfiles de dosis (tabla 4.2), hemos podido representar las medidas experimentales frente a los resultados de las diferentes simulaciones Montecarlo (Figs. 4.4-4.6). Es necesario mencionar que los perfiles, para un mismo tamaño de campo, fueron renormalizados según su valor relativo respecto a la dosis en el eje central en la profundidad del máximo de dosis, i. e. $d_M = 1,5$ cm.

Por otro lado, las incertidumbres locales estadísticas (1σ) en la región del máximo de dosis se encuentran entre 0,58 % (2×2 cm²) y 0,63 % (10×10 cm²). Mientras que para una profundidad de $d = 20$ cm van desde 0,80 % (2×2 cm²) a 0,89 % (10×10 cm²).

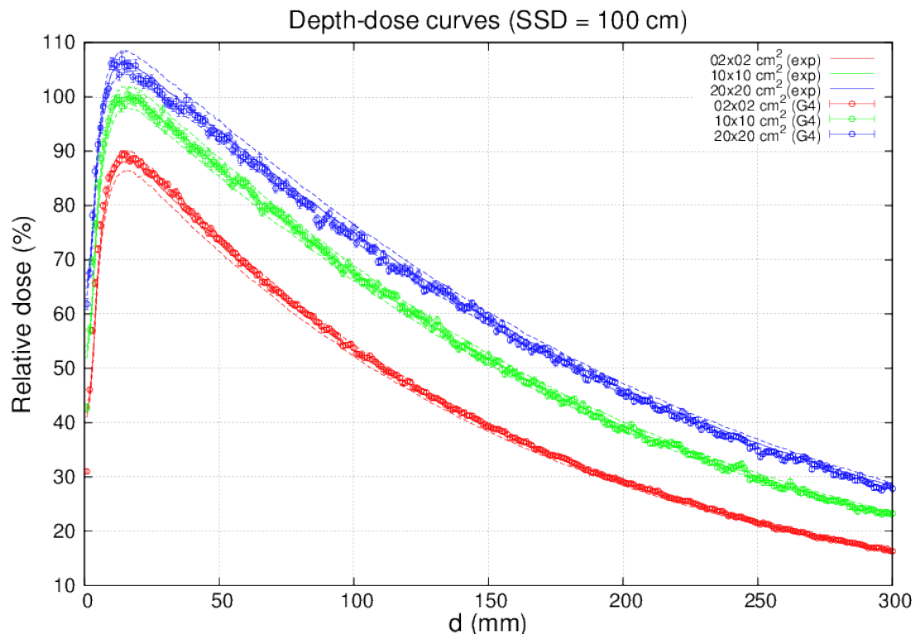


Figura 4.7: PDDs calculados en GEANT4 frente a los medidos experimentalmente ($SSD = 100$ cm) para campos de 2×2 cm², 10×10 cm² y 20×20 cm². Las curvas experimentales de PDDs fueron renormalizadas según sus respectivos OFs, mientras que las calculadas fueron rescaladas según el factor de calibración de dosis absoluta calculado para las simulaciones con GEANT4. Las medidas experimentales están representadas en forma de línea continua y las líneas discontinuas establecen las desviaciones dentro de un $\pm 2\%$ de los valores experimentales. Los valores calculados en GEANT4 están representados por círculos junto a sus barras de incertidumbre.

4.3.3. Dosimetría absoluta y factores de salida (OFs)

Siguiendo las directrices descritas en la sub-sección 4.2.2 nuestro objetivo es trasladar la definición MU-cGy a las simulaciones GEANT4, lo que implica determinar el número de historias necesarias para que la dosis calculada sea igual a 1 cGy. Para ello, hemos hecho un promedio (media ponderada

por incertidumbre) de los factores de calibración (Tablas 4.1-4.2) del campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$ propiciando el siguiente factor de calibración de dosis absoluta:

$$k_D^f = (8,77 \pm 0,08)10^{13} \text{hist/cGy} . \quad (4.6)$$

Los cálculos con GEANT4 fueron rescalados según el valor del factor de calibración de dosis absoluta (Ecuación 4.6), mientras que los valores experimentales han sido renormalizados en función del OF de cada campo. Todas estas curvas aparecen en la Fig. 4.7.

Junto a ello, calculamos los OF en GEANT4 requiriendo para tal propósito la dosis a 10 cm de profundidad en agua de los campos $2 \times 2 \text{ cm}^2$ y campos $20 \times 20 \text{ cm}^2$. Este dato fue hallado gracias al modelado de las curvas para profundidades entre 4 cm y 20 cm siguiendo esta función:

$$G(d) = [a_0 + a_1(d - d_D) + a_2(d - d_D)^2 + a_3(d - d_D)^3] , \quad (4.7)$$

Campo (cm^2)	OF_{exp}	OF_{GEANT4}	$\Delta_{G4,exp}$
2×2	0,789	$0,792 \pm 0,008$	0,38 %
20×20	1,11	$1,095 \pm 0,014$	-1,35 %

Tabla 4.3: *Output factors* medidos (izquierda), calculados con GEANT4 (centro) por cada campo de radiación estudiado. A la derecha se muestra la diferencia porcentual entre ambos, que es del orden de la incertidumbre asociada al cálculo de OF_{GEANT4} .

donde d_D es igual a 10 cm y a_0 es el coeficiente igual a la dosis a esa profundidad. Este modelado no se ve influenciado por el ruido estadístico local en la curva de dosis. En la Tabla 4.3 se muestran los valores de OF medidos y calculados, así como su diferencia porcentual.

Finalmente, sobre los tiempos de cálculo es reseñable mencionar que el tiempo empleado en la primera etapa (como se definió en la sub-sección 4.2.2) fue de 20 horas para simular 10^{10} eventos utilizando 500 núcleos de computación del clúster. Los tiempos de la segunda etapa, dependiendo del tamaño de campo, fueron de 35 minutos ($2 \times 2 \text{ cm}^2$), 48 minutos ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) y 62 minutos ($20 \times 20 \text{ cm}^2$). Por último, en la tercera etapa se consumió un tiempo de 12 minutos ($2 \times 2 \text{ cm}^2$), 1 hora y 29 minutos ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) y 6 horas y 49 minutos ($20 \times 20 \text{ cm}^2$).

4.4. Discusión y Conclusiones

Según inferimos de las figuras 4.2-4.6 hemos conseguido un excelente acuerdo entre las medidas experimentales y los valores calculados, definiendo los parámetros de $\overline{E_e}$, $FWHM(E)$ y $FWHM(r)$ necesarios en el modelado del haz primario de electrones. Esta afirmación se basa en el cumplimiento de

los requisitos dosimétricos propuestos en American Association of Physicists in Medicine (2004), pues nuestros resultados MC muestran una diferencia porcentual inferior al 2 % respecto a las medidas experimentales y una incertidumbre local estadística inferior al 1 %, lo cual conlleva una desviación global menor que el 3 % . Además, las desviaciones espaciales no superan los 2 mm lo cual implica un comportamiento de los cálculos dosimétricos acorde a los requerimientos mencionados anteriormente.

No obstante, debemos incidir en las diferencias relativas $\Delta_{G4-10.1.1, G4-9.3.1}$, entre los factores calculados k_{PDD}^f , dispuestas en la Tabla 4.1. Se observa una diferencia aproximada del 20 %, cuyo origen principalmente se debe a que el modelo que simula la producción de fotones por *bremmstrahlung* presenta tal discrepancia entre las listas de física *G4EmLivermore* y *G4EmStandard-option3*. No obstante, cabe destacar que tal discrepancia en producción no cambia con la energía del fotón emitido (al menos por debajo de los 8 MeV), por lo que no es de esperar que influyan en los cálculos de dosis relativa.

Es necesario señalar que para la renormalización de PDDs con el factor de calibración de dosis absoluta (Fig. 4.7), encontramos discrepancias con los valores experimentales para las curvas de los campos $20 \times 20 \text{ cm}^2$ y $2 \times 2 \text{ cm}^2$, llegándose a infravalorar o sobrevalorar respectivamente el valor real de dosis. Para expresar estas desviaciones, nos valemos de los OFs pues en el caso de $20 \times 20 \text{ cm}^2$ presenta una diferencia porcentual, con el valor medido, de $-1,35 \%$. Mientras que en el campo de $2 \times 2 \text{ cm}^2$ la desviación es del $0,38 \%$, demostrando ambos resultados la solidez de los OFs calculados pues estas discrepancias están dentro de las incertidumbres estimadas para los OFs calculados con GEANT4.

En conclusión, hemos adaptado satisfactoriamente el código del cabezal del linac Siemens OncoR a la versión 10.01.p01 de la plataforma GEANT4. Se ha conseguido obtener unos valores de OFs en sintonía con los medidos, validando así el factor de calibración de dosis absoluta calculado. Además, las curvas PDDs y perfiles de dosis muestran el mismo patrón de similitud con las medidas experimentales, pues pese a leves discrepancias, los cálculos MC arrojan una desviación dosimétrica inferior al 3 % y unas desigualdades espaciales menores que 2 mm. Por tanto, esta validación dosimétrica de cálculos MC en base a su comparativa con medidas experimentales, permite asentar las bases para futuros cálculos en los cuales una profundización en términos espaciales-dosimétricos serán requeridos, como veremos en los capítulos 5-8.

Capítulo 5

Validación del modelo geométrico del multiláminas 160-MLC mediante un algoritmo genérico para GEANT4

RESUMEN: Hemos construido la geometría del MLC (160-MLC) que se encuentra acoplado al linac Oncor Impression Plus, a través de un algoritmo general que permite crear cualquier geometría MLC basada en el modelo de láminas inclinadas, con respecto a la dirección donde se encuentra la fuente. La validación dosimétrica del 160-MLC en GEANT4 fue llevada a cabo siguiendo comparativas entre cálculos dosimétricos y medidas experimentales, basándonos en test dosimétricos definidos para tal propósito. Hemos estudiado los parámetros clave en el proceso de construcción del modelo geométrico del 160-MLC y su influencia en las distribuciones de dosis calculadas. Como resultados reseñables se ha obtenido un ángulo de inclinación de las láminas de $0,44^\circ$ y una separación entre láminas opuestas de $370\ \mu\text{m}$. La implementación de estructuras tan complejas permiten llevar a cabo evaluaciones dosimétricas con una precisión espacial submilimétrica, necesaria para analizar distribuciones de dosis debidas a campos pequeños o de dimensiones reducidas en la dirección de movimiento del MLC. Los resultados aquí expuestos están recogidos en Perales et al. (2017).

ABSTRACT: We have constructed the geometry model of the MLC (160-MLC) coupled to the Oncor Impression Plus linac thanks to a universal algorithm which allows to create any MLC geometry model based on the tilt-leaf approach with respect to the source. The 160-

MLC dosimetric validation in GEANT4 was done through comparisons between dosimetric calculations and experimental measurements, following dosimetric tests defined for that purpose. We have studied the key parameters involved on the geometry construction process and their influence on the calculated dose distributions. We have achieved noteworthy results as a leaf tilt-angle value of $0,44^\circ$ and a separation between opposite leaves of $370\ \mu\text{m}$. This tool supplies the implementation of complex structures and allows to make dosimetric assessments with a submillimetric accuracy, which is necessary to analyze dose distributions due to small fields or fields of narrow dimensions parallel to the MLC movement direction. The results presented here are summarized in Perales et al. (2017).

5.1. Introducción

A la hora de poder definir haces de una determinada apertura atendiendo a las particularidades del volumen tumoral a irradiar, el MLC juega un papel fundamental. Se trata pues del colimador secundario que permite alcanzar las cotas dosimétricas y espaciales requeridas en tratamientos de radioterapia complejos. Partiendo de esta base, es necesario efectuar un modelado del MLC según sus características (American Association of Physicists in Medicine, 2001a; Huq et al., 2002; Killoran et al., 2002; Tacke et al., 2008; Klüter et al., 2011; Fix et al., 2011; Bedford et al., 2013) de manera que tengamos en cuenta cada detalle particular de su geometría en las simulaciones MC. Hemos encontrado diferentes trabajos de grupos de investigación, para incluir la geometría de varios modelos de MLC en códigos MC de propósito general.

Para el caso de BEAMnrc(Rogers et al., 1995), la geometría se construye mediante CMs (*Component Modules*) cuya finalidad es modelar MLCs. Una comparativa de los resultados dosimétricos obtenidos por los CMs originales MLCQ(Van de Walle et al., 2003) y VARMLC(Heath y Seuntjeans, 2003; Laliena y García-Romero, 2015) resaltan la capacidad de nuevos CMs para obtener soluciones dosimétricas más exactas, dado que reproducen de manera más fiel la geometría del MLC. También hemos encontrado modificaciones de CMs nuevos(Borges et al., 2012; Doerner y Hartmann, 2012), como el DYNVMLC(Heath y Seuntjeans, 2003), que apuntan en la misma dirección. No obstante, frente a esta aparición de CMs que cumplen los requisitos según las propiedades de un modelo específico, Jang et al. (2006) propuso un modelo MLC que permite simular diversas geometrías, creando para tal fin regiones específicas siguiendo los detalles del tipo de MLC.

En lo que respecta a PENELOPE(Salvat et al., 2011) presenta un código especial, PENGEO, que actúa como herramienta para construir cualquier



Figura 5.1: Colimador multiláminas 160-MLC acoplado al cabezal de un linac (Siemens Medical Solutions, 2010). Apreciamos el borde característico de las láminas y la disposición de éstas a una altura concreta respecto de la fuente, según se trate de una lámina par o impar.

tipo de elemento geométrico. Se trata del elemento necesario y empleado por varios grupos para generar los componentes del cabezal de un linac (Brualla et al., 2009; González et al., 2011).

Con el código GEANT4 (Agostinelli et al., 2003; Allison et al., 2006, 2016) hemos desarrollado un algoritmo cuya función es generar cualquier modelo MLC que esté basado en la disposición de las láminas inclinadas respecto a la fuente de radiación. Los detalles de la construcción pueden ser establecidos por el usuario, sin necesidad de generar modificaciones en el código, partiendo de las especificaciones proporcionadas por el fabricante. Para comprobar la bondad de esta herramienta hemos modelado el 160-MLC (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania), pues desde un punto de vista dosimétrico supone un reto importante al presentar las láminas en sus bordes un patrón curvilíneo (ver Fig. 5.1) alternándose áreas cóncavas y convexas (Tacke et al., 2006, 2008; Klüter et al., 2011). Según nuestros conocimientos, el 160-MLC sólo había sido modelado en GEANT4 empleando un software CAD, el cual almacena la posición de los vértices de cada lámina, para la generación del 160-MLC en las simulaciones MC (Tacke et al., 2006). A diferencia de este trabajo, nosotros podemos reproducir dicho colimador basándonos en la información del fabricante, sin necesidad de recurrir a programas externos cuyo funcionamiento es opaco. Junto a ello, nuestro algoritmo presenta gran versatilidad a la hora de ajustar factores clave del modelado a sus valores reales, dentro de las tolerancias marcadas por el fabricante. Además es una herramienta *abierta*, en el sentido de permitir

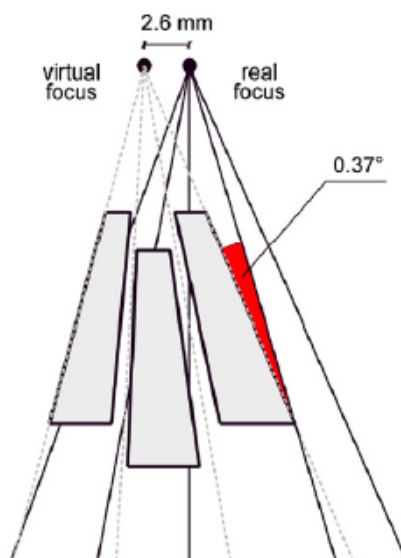


Figura 5.2: Orientación de las láminas según la recta definida, específicamente por lámina, desde la fuente hasta la propia lámina (Klüter et al., 2011). El valor del ángulo de inclinación de las láminas dado por el fabricante es de $0,37^\circ$.

al usuario conocer todas las magnitudes requeridas en la producción de la geometría MLC. Este hecho marca una diferencia sustancial con el modelo CAD, pues a través de éste no se consigue un acuerdo directo en la geometría real, en base a test dosimétricos, ya que no es fácil saber cómo trabaja.

Además hemos realizado un análisis de la influencia de los parámetros que caracterizan el modelo MLC en la distribución de dosis. Para tal fin, hemos hecho una serie de tests dosimétricos a fin de validar nuestra geometría MC, según evaluaciones de las propiedades dosimétricas de los MLCs (Huq et al., 2002; Killoran et al., 2002). Una vez realizados los tests, hemos trabajado para ajustar tales parámetros geométricos para alcanzar el mejor acuerdo con las medidas experimentales.

5.2. Desarrollo del código: Construcción y validación del modelo geométrico del 160-MLC

El modelo 160-MLC consta de dos bancadas con 80 láminas cada una y una anchura de lámina proyectada en el isocentro de 5 mm. Se dispone a una SCD (*Source-Collimator Distance*) de 460 mm y junto a las mordazas permiten disponer de un campo de hasta $40 \times 40 \text{ cm}^2$ en el isocentro. Este tipo de MLC no presenta machihembrado y en su lugar se establece un hueco de aire inter-lámina que permite el movimiento independiente de las láminas. Este diseño de MLC permite llegar a rendimientos mejores que el diseño de

machihembrado (Tacke et al., 2008; Bedford et al., 2013). Como ya mencionan Tacke et al. (2008), todas las láminas se encuentran dispuestas de tal forma que se inclinan respecto al rayo divergente que parte de la fuente de radiación, para reducir así la radiación de fuga intra- interláminas (Fig. 5.2). Además, en la sección 5.1 decíamos que los bordes de las láminas presentan un esquema donde se suceden áreas cóncavas y convexas, con la finalidad de reducir la radiación de fuga entre láminas opuestas, cuando ambas están cerradas. Otras de las características geométricas, es la configuración de las bancadas según la cual se disponen de forma sucesiva láminas más alejadas (pares) o más cercanas a la fuente (impares). El origen de este hecho se encuentra en las restricciones mecánicas del 160-MLC, debido a la poca anchura de las láminas.

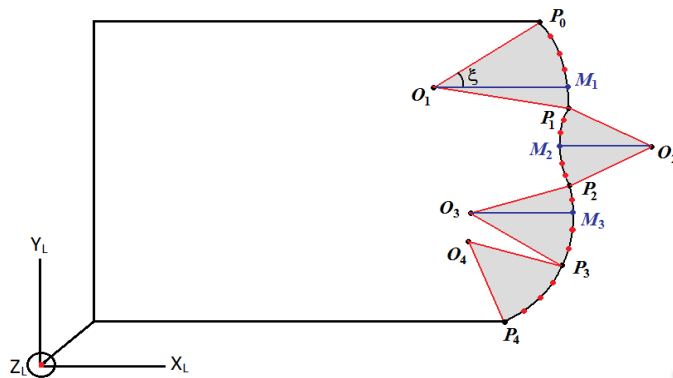


Figura 5.3: Esquema del procedimiento seguido para discretizar los arcos que componen el borde de la lámina. Los ejes X_L , Y_L y Z_L constituyen el sistema de referencia local para construir la lámina.

Todas estas particularidades demuestran que el modelo geométrico del 160-MLC es muy difícil de simular. No obstante, por medio de nuestro algoritmo hemos conseguido reproducirlo con la precisión necesaria para los tests dosimétricos. Esencialmente queremos determinar cómo afecta el efecto de machihembrado, motivado por la inclinación de las láminas con respecto a la fuente, el borde de las láminas o la fuga intra- interláminas a la distribución de dosis. En nuestro modelado hemos tenido en cuenta magnitudes que pueden modificar su valor durante la vida del aparato. Este fenómeno puede influir en la inclinación de láminas, o en la distancia entre láminas opuestas, modificando su valor. Por tanto, somos capaces de modelar cualquier MLC (de láminas inclinadas) y actualizar su estado en posteriores simulaciones MC al producirse el consecuente desgaste mecánico. También, se han incluido parámetros *estables*, como la densidad de la aleación de wolframio o el borde de las láminas, en el proceso de construcción de la geometría. Es razonable afirmar en vista a todo ello, que el algoritmo contiene un carácter universal y versátil.

En la composición del borde de la lámina, nuestro algoritmo discretiza los cuatro arcos que lo componen según la posición central de cada arco y su radio (Cortés-Giraldo, 2011). En la Fig. 5.3 vemos un esquema del proceso de creación del borde, resumido en estos puntos:

- Primero, definimos las posiciones O_i , los radios R_i y las curvaturas cóncavas y convexas según el sistema de referencia de la figura (x_L, y_L, z_L) .
- Los puntos P_i son calculados hallando las intersecciones entre cada par de arcos de circunferencia. Estos puntos delimitan el rango del ángulo del arco desde $\xi_{i,min}$ a $\xi_{i,max}$. Si el ángulo $\xi = 0$, definido según el eje x_L , pertenece al rango angular definido anteriormente, también se calcula el punto M_i para asegurarnos que el punto más extremo en el eje x_L se incluya en el modelado.
- Definimos la tolerancia angular ($\Delta\xi_{max}$) como un parámetro de entrada, de tal manera que el algoritmo calcula el número de puntos necesarios para que se satisfaga $\Delta\xi_i < \Delta\xi_{max}$. Esta discretización se efectúa por cada arco definido por los puntos P_i y/o M_i , permitiendo calcular los puntos P_{ji} (Fig. 5.5). La Fig. 5.4 muestra el resultado de cambiar el valor de $\Delta\xi_{max}$ para resaltar la importancia de este parámetro en la formación de los bordes de las láminas.
- La construcción de la lámina completa se realiza mediante la unión de volúmenes trapezoidales usando la clase *G4Trap* (Fig. 5.5) de GEANT4.
- Orientamos la lámina con respecto al rayo divergente que parte de la fuente de radiación según el ángulo de inclinación establecido.
- Finalmente colocamos la lámina correctamente, empleando operaciones matemáticas de rotación y traslación, dentro del sistema global de referencia.

5.3. Metodología

Hemos analizado los resultados dosimétricos de nuestro algoritmo empleando el acelerador Siemens Oncor Impression Plus instalado en el HUVM, el cual presenta el colimador multiláminas 160-MLC en su cabezal. Para las medidas experimentales hemos usado la película radiocrómica EBT3 de GafChromic (International Specialty Products, Wayne, Estados Unidos) y láminas de agua sólida RW3 de PTW. Los recortes de películas fueron escaneados gracias al escáner comercial plano Epson 10000 XL (Seiko Epson Corporation, Nagano, Japón), trabajando en modo transmisión, resolución espacial de 150 dpi (*dots per inch*) y sin activar las correcciones de color.

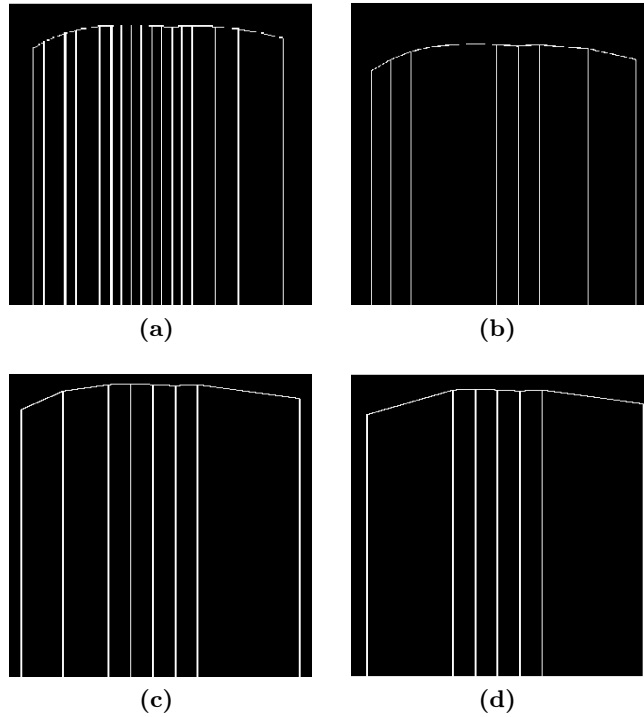


Figura 5.4: Distintas construcciones de los bordes de las láminas usando una tolerancia angular máxima ($\Delta\xi_{max}$) de (a) 5 grados, (b) 10 grados, (c) 20 grados y (d) 90 grados en las simulaciones con GEANT4.

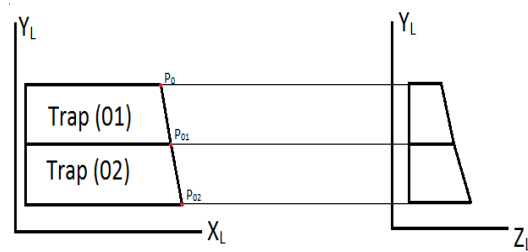


Figura 5.5: Construcción de la lámina a través de la unión booleana de capas reproducidas con la clase *G4Trap* en GEANT4.

Todas las películas escaneadas fueron guardadas como imágenes TIFF (*Tagged Image File Format*) de 48-bits, y obtuvimos los mapas de valores de píxel por película promediando cinco escaneos, a fin de reducir el ruido estocástico en la imagen. Por otro lado, la curva de calibración de dosis fue adquirida previamente siguiendo el procedimiento descrito en Miras y Arráns (2009). Además, las correcciones necesarias debido a la respuesta no uniforme del escáner no se aplicaron dado que los recortes fueron centrados con respecto a él. Finalmente cabe mencionar que las incertidumbres estadísticas

de los valores de dosis estuvieron entre el 2 % y el 3 %.

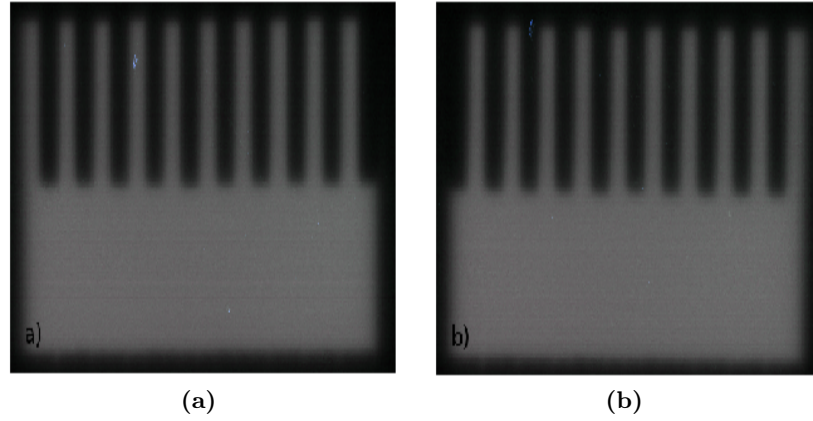


Figura 5.6: Recortes de película radiocrómica, usadas en el test para la determinación de la inclinación de las láminas, irradiadas de forma separada con (a) las láminas pares retraídas y las impares extendidas y (b) con una disposición opuesta a la de (a).

Para validar nuestro modelo geométrico del MLC hemos utilizado los campos que se describen en las siguientes sub-secciones, para ajustar los parámetros mencionados de la geometría MLC. En todas nuestras medidas experimentales fijamos 9 cm de láminas de agua sólida, debajo del detector, para asegurar buenas condiciones para la retrodispersión de la radiación, y colocamos la película a la profundidad del máximo ($z = 1,5$ cm). La SSD varió entre 98,5 cm y 100 cm. En cuanto a la orientación del vóxel, y de la simulación global, el eje Z se define en la dirección del haz, el eje X paralelo a la dirección de movimiento de las láminas (*crossplane*) y el eje Y perpendicular a ambos (*inplane*).

Test dosimétrico para ajustar la densidad física

Un conocimiento exacto de la densidad física de la aleación de wolframio en las simulaciones MC es crucial, pues un buen acuerdo con las medidas experimentales en las zonas de penumbra y transmisión es obligatorio, para cálculos de tratamientos de complejidad alta. La comparación entre perfiles *inplane* medidos y calculados en la zona de transmisión hace posible el ajuste correcto de la densidad física de las láminas. Por tanto, hemos retraído una bancada completamente y extendido la otra hasta la misma posición para obtener el perfil de dosis, con una SSD de 100 cm. Además, calculamos el perfil de dosis relativo de un campo 10×10 cm² con la misma SSD y profundidad. El tamaño de vóxel que hemos usado en este test consta de un tamaño igual a $1,5 \times 0,033 \times 0,25$ cm³, y la densidad física varió en cada simulación en un rango de valores que va desde 17,0 g/cm³ y 18,5 g/cm³. Este rango se ha definido siguiendo la información expuesta en American

Association of Physicists in Medicine (2001a).

Campo para el test de precisión en los bordes de las láminas

Como la penumbra de los campos de radiación depende, entre otros factores, del diseño del borde de la lámina, es necesario averiguar si las simulaciones MC pueden tener en cuenta el impacto del modelado del borde de las láminas en la distribución de dosis. Con este objetivo, hemos medido perfiles *crossplane* de un campo $0,5 \times 10 \text{ cm}^2$ a una SSD de 98,5 cm. Todos estas medidas experimentales fueron comparadas con cálculos MC para el mismo campo, modificando la tolerancia angular para la construcción del borde de las láminas en cada simulación. Hemos establecido un tamaño de vóxel de $0,025 \times 2,0 \times 0,2 \text{ cm}^3$ y el rango de la tolerancia angular se ha modificado entre 2° y 20° .

Campo para el ajuste de la separación entre láminas opuestas

Al establecer una configuración de MLC cerrado, existe un espacio de aire real entre láminas opuestas que debe ser determinado en nuestras simulaciones MC, a fin de modelar totalmente la radiación de fuga. Hemos definido un hueco entre láminas opuestas concreto, desde $250 \mu\text{m}$ a $800 \mu\text{m}$, en nuestras simulaciones. Éstas fueron llevadas a cabo con un tamaño de vóxel de $0,025 \times 5,0 \times 0,25 \text{ cm}^3$. Los perfiles *crossplane* en GEANT4 fueron evaluados frente a los experimentales, adquiridos a una SSD de 100 cm.

Campos para el ajuste de la inclinación de las láminas

Como consecuencia de la inclinación de las láminas respecto a la fuente de radiación (Tacke et al., 2006), el 160-MLC acusa un efecto de machihembrado (Yu, 1997; Que et al., 2004). Para determinar el ángulo de inclinación de las láminas hemos usado un campo, denominado *Picket-Fence*, que consiste en la suma de dos campos diferentes, en los cuales se alternan las posiciones de las láminas pares e impares de una bancada específica (Fig. 5.6). Hemos medido perfiles *crossplane* a una SSD de 98,5 cm, que fueron analizados en contraposición a los cálculos en GEANT4 con un vóxel de dimensiones $0,015 \times 2,0 \times 0,25 \text{ cm}^3$. En nuestras simulaciones MC el ángulo de inclinación varió en un rango desde los $0,25^\circ$ a $0,5^\circ$.

5.4. Resultados

Test dosimétrico para ajustar la densidad física

En la Fig. 5.7 observamos perfiles *inplane* (línea sólida), medidos según las condiciones experimentales descritas en la anterior sección, y los perfiles

calculados en GEANT4 (línea discontinua). De estos resultados se desprenden dos hechos importantes: en primer lugar, la radiación de fuga decrece conforme aumentamos el valor de la densidad física en la simulación MC, como era de esperar; en segundo lugar, encontramos valores alternos de radiación de fuga causados, probablemente, como consecuencia de presentar el 160-MLC láminas más lejanas o cercanas a la fuente de radiación (Fig. 4.1). Este hecho propicia que la radiación incidente atraviese un espesor de lámina variable, de modo que la lámina está más cerca. El mejor acuerdo con las medidas experimentales lo hemos encontrado para un valor de densidad de $18,5 \text{ g/cm}^3$, pues se observan comportamientos similares. Además los valores máximos, mínimos y promedios de radiación fuga medidos fueron de $0,44 \%$, $0,31 \%$ y $0,35 \%$ respectivamente, mientras que los calculados fueron de $0,43 \%$, $0,36 \%$ y $0,38 \%$. En cuanto a las cotas máximas de la diferencia en dosis relativa los valores obtenidos son $0,07 \%$ y $-0,06 \%$, donde el signo es positivo si el cálculo MC es menor. Junto a ello, la diferencia de dosis promedio fue de un $0,03 \%$ concretamente. Las incertidumbres locales estadísticas (1σ) en las simulaciones GEANT4 van de $2,4 \%$ a $2,5 \%$.

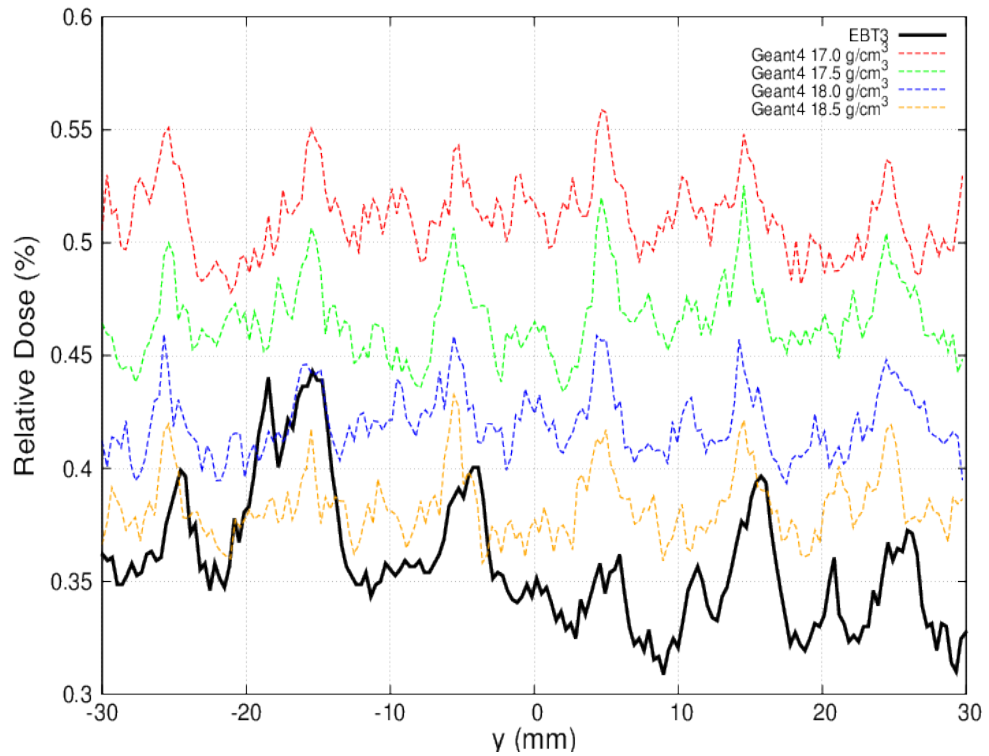


Figura 5.7: Perfiles de fuga simulados con distintos valores de densidad física (líneas discontinuas) comparados con las medidas experimentales (línea continua) obtenidas con película radiocrómica insertada entre láminas de agua sólida a una profundidad de $1,5 \text{ cm}$ y SSD de 100 cm .

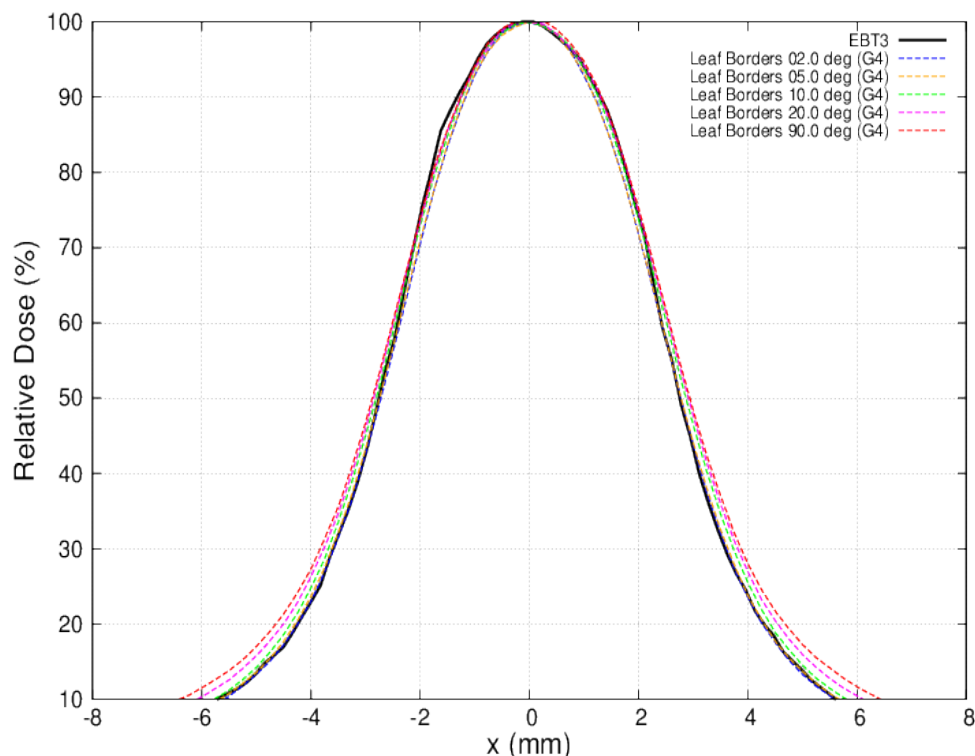


Figura 5.8: Perfiles *crossplane* calculados (líneas discontinuas) y medido con película radiocrómica (línea continua) para el campo de $0,5 \times 10 \text{ cm}^2$ a una SSD de 98,5 cm y profundidad de 1,5 cm. En las simulaciones MC hemos variado la tolerancia angular máxima para la construcción del borde de las láminas desde 2° hasta 90° .

Campo para el test de precisión en los bordes de las láminas

Hemos efectuado el estudio de la sensibilidad de perfiles en campos estrechos, a lo largo de la dirección de movimiento del MLC, respecto a la exactitud del modelado de los bordes de las láminas tomando la FWHM como figura de mérito. Los perfiles *crossplane* calculados, con tolerancias angulares para el borde de las láminas ($\Delta\xi_{max}$) desde 2° hasta 90° , aparecen comparados frente los valores experimentales en la Fig. 5.8. La curva experimental presenta una FWHM de 5,51 mm, y los cálculos en mayor concordancia con dicha curva se obtienen para una tolerancia angular de 5° (FWHM de 5,49 mm). No obstante, observando la Fig. 5.8, la curva calculada para 2° es muy parecida a la curva de 5° . Por ello, hicimos un estudio de los tiempos de computación para todas las tolerancias angulares usadas en las simulaciones realizadas, para verificar cómo afectaba tal grado de exactitud a la eficiencia computacional de la simulación. Para una tolerancia angular mayor o igual a 5° , los tiempos se mantuvieron aproximadamente iguales mientras que para tolerancias menores sufrimos una penalización, en el proceso global de cálculo, de hasta un 50 %. Por lo tanto, preferimos usar

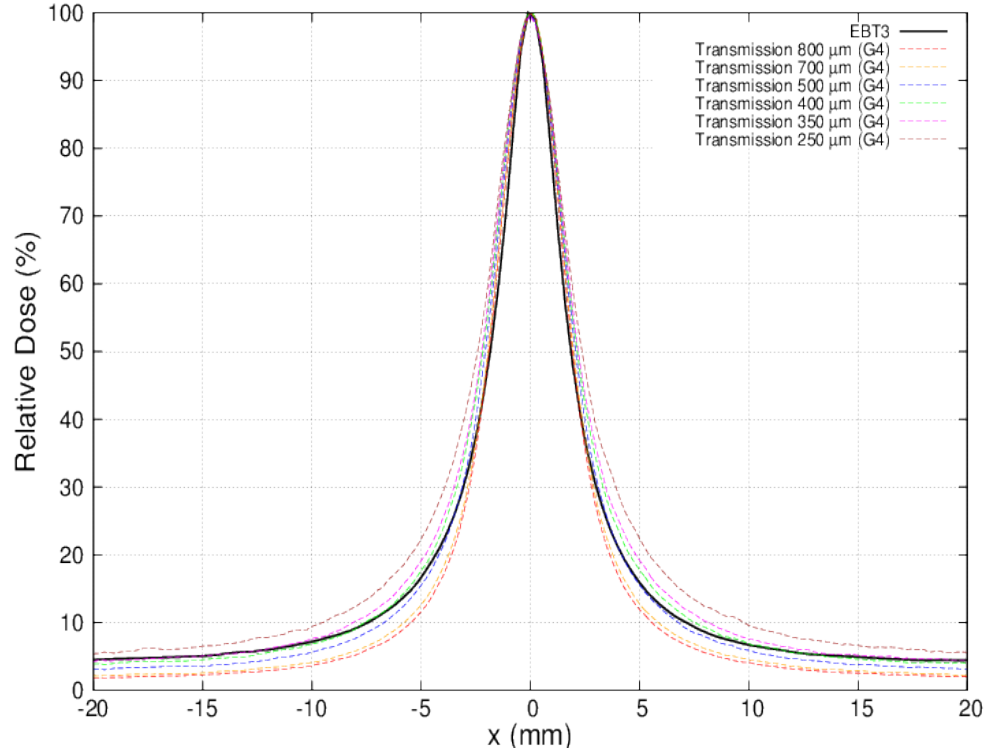


Figura 5.9: Perfiles *crossplane* calculados (líneas discontinuas) y medido (línea continua) con una configuración de MLC cerrado. Hemos variado la separación entre láminas opuestas, en GEANT4, en un rango que va desde 250 a 800 μm . Los valores experimentales se obtuvieron a una SSD de 100 cm y profundidad de 1,5 cm.

5° como valor de $\Delta\xi_{max}$, pues la geometría es más simple lo cual reduce los tiempos de computación. Junto a ello, las incertidumbres locales estadísticas (1σ) en el cálculo MC se encuentran entre 0,3 % (en el máximo de dosis) y 2,4 % (a 4 mm del eje central). Las diferencias máxima, mínima y promedio entre valores medidos y cálculos con $\Delta\xi_{max} = 5^\circ$ son respectivamente de 3,63 %, $-3,47\%$ y 0,22 %.

Campo para el ajuste de la separación entre láminas opuestas

En el ajuste del hueco de aire entre láminas opuestas, para el completo modelado de la radiación de fuga, hemos comparado los cálculos con GEANT4, obtenidos modificando el espacio entre láminas opuestas desde 250 μm a 800 μm , y valores medidos (Fig. 5.9) para perfiles *crossplane* en una configuración de MLC cerrado. Como figuras de mérito hemos tomado la penumbra y la transmisión. En el caso de la penumbra, definida como la distancia entre el 80 % y 20 % de dosis máxima, el valor obtenido fue de 3,49 mm para la curva experimental, mientras que para las simulaciones

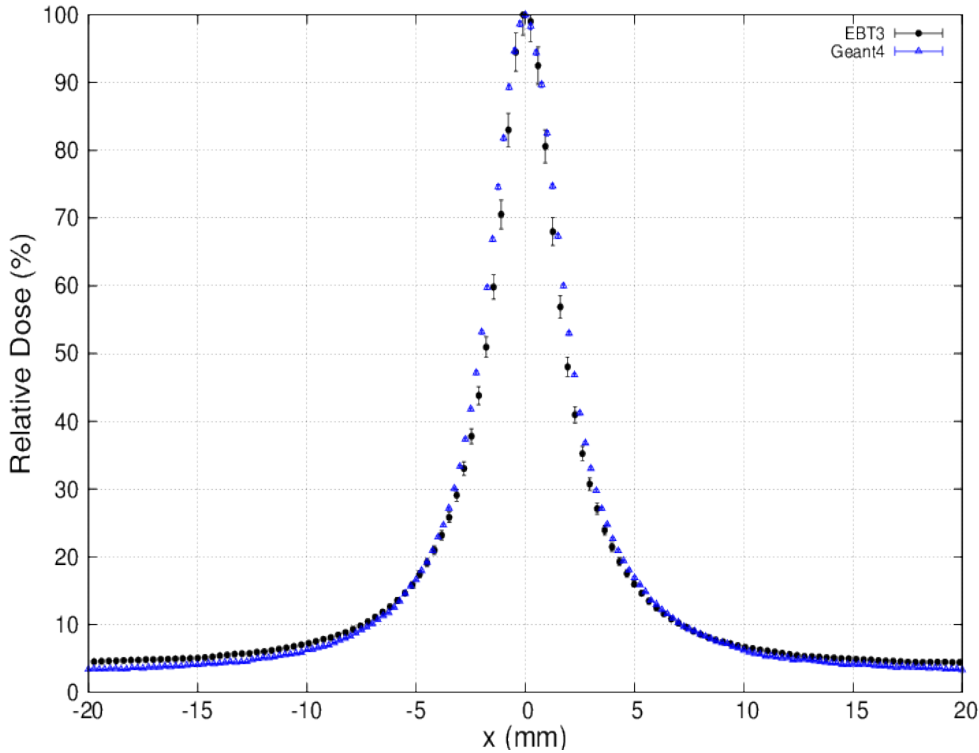


Figura 5.10: Perfiles de dosis calculado (triángulos) y medido (círculos) para una configuración de MLC cerrado estableciendo la separación óptima entre láminas opuestas ($370 \mu\text{m}$) en los cálculos con GEANT4. Las barras de error indican la incertidumbre relativa del cálculo GEANT4 (1σ) y la incertidumbre asociada (2 %–3 %) a la medida experimental respectivamente.

MC con separación entre láminas opuestas de $350 \mu\text{m}$ y $400 \mu\text{m}$, hallamos $3,69 \text{ mm}$ y $3,41 \text{ mm}$ respectivamente.

La transmisión, calculada para distancias mayores a 15 mm respecto al eje central, en el caso de éstas dos curvas simuladas fueron de $3,51 \%$ y $4,02 \%$, muy cercanos al valor experimental de $4,38 \%$. Las menores diferencias con los valores medidos se alcanzaron para cálculos MC con separación de láminas opuestas de $370 \mu\text{m}$ (Fig. 5.10), la cual no fue incluida en nuestro rango inicial de distancias de separación. Concretamente, la penumbra alcanzó un valor de $3,47 \text{ mm}$ y la transmisión presentó una magnitud de $3,78 \%$. Junto a ello, las discrepancias máximas, mínimas y promedio entre la curva con separación de $370 \mu\text{m}$ y la experimental fueron de $3,68 \%$, $-3,9 \%$ y $-0,8 \%$. Además, las incertidumbres locales estadísticas (1σ) en los cálculos GEANT4 para esta distancia de $370 \mu\text{m}$ se encuentran entre $0,4 \%$ (máximo de dosis) y $2,1 \%$ (a 10 mm de distancia del eje central).

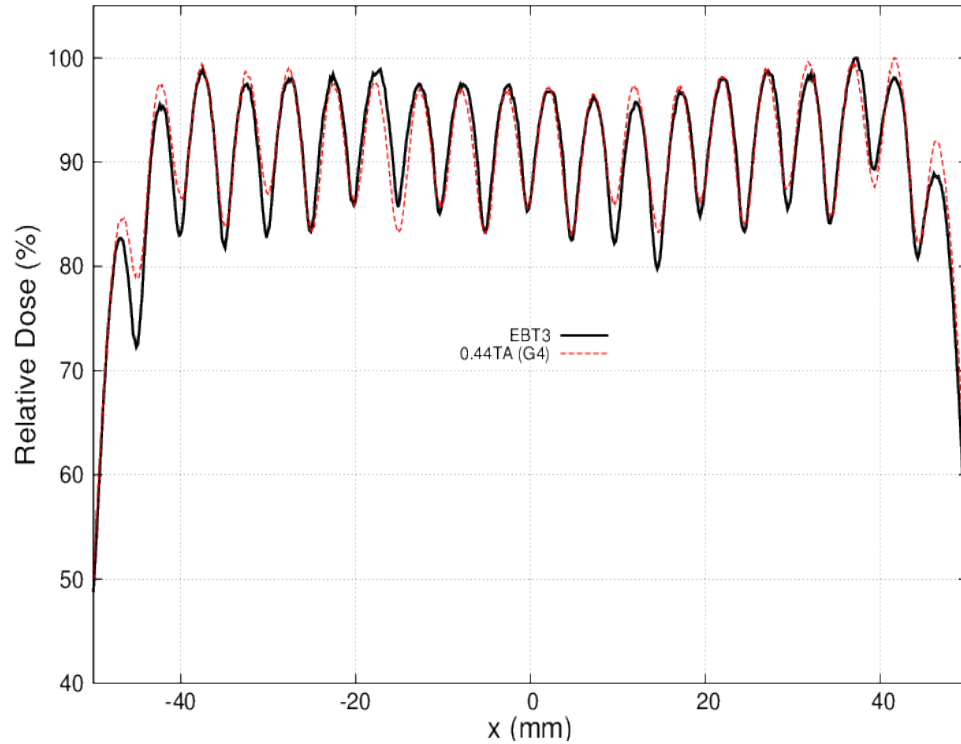


Figura 5.11: Comparación del perfil *crossplane* calculado (línea discontinua gruesa), para un ángulo de inclinación de $0,44^\circ$, y medido (línea continua) en un campo *Picket-Fence*. Establecimos una SSD de 98,5 cm y profundidad de medida igual a la del máximo de dosis (1,5 cm). Se distingue en ambas curvas el efecto de machihembrado. Las bandas de error (líneas discontinuas finas) representan la incertidumbre asociada a los valores experimentales, situada en torno al 2%-3 %.

Campos para el ajuste de la inclinación de las láminas

En este análisis hemos añadido el resultado de dos campos complementarios, a) un campo con las láminas impares extendidas y las pares retraídas y b) una configuración de campo opuesta. En cada simulación hemos especificado un valor para la inclinación de las láminas, respecto a los ejes X e Y . Como podemos observar en la Fig. 5.11, existe un mejor acuerdo entre las medidas experimentales y los datos MC para un ángulo de $0,44^\circ$. Las discrepancias máximas, mínimas y promedio fueron de 7,02 %, $-3,2\%$ y 0,61 %, y las incertidumbres locales estadísticas (1σ) en MC fueron de 0,29 %, en las zonas del máximo de dosis, y 0,32 % en las del mínimo de dosis. Debemos destacar que el diseño del 160-MLC contempla láminas más alejadas o cercanas a la fuente de radiación, de manera que el espesor de lámina atravesado por la radiación cambia. Este hecho explica el patrón de valores alternos de dosis mínima relativa que va desde el 83 % al 87 % de dosis máxima. Finalmente, queremos hacer énfasis en nuestros cálculos en

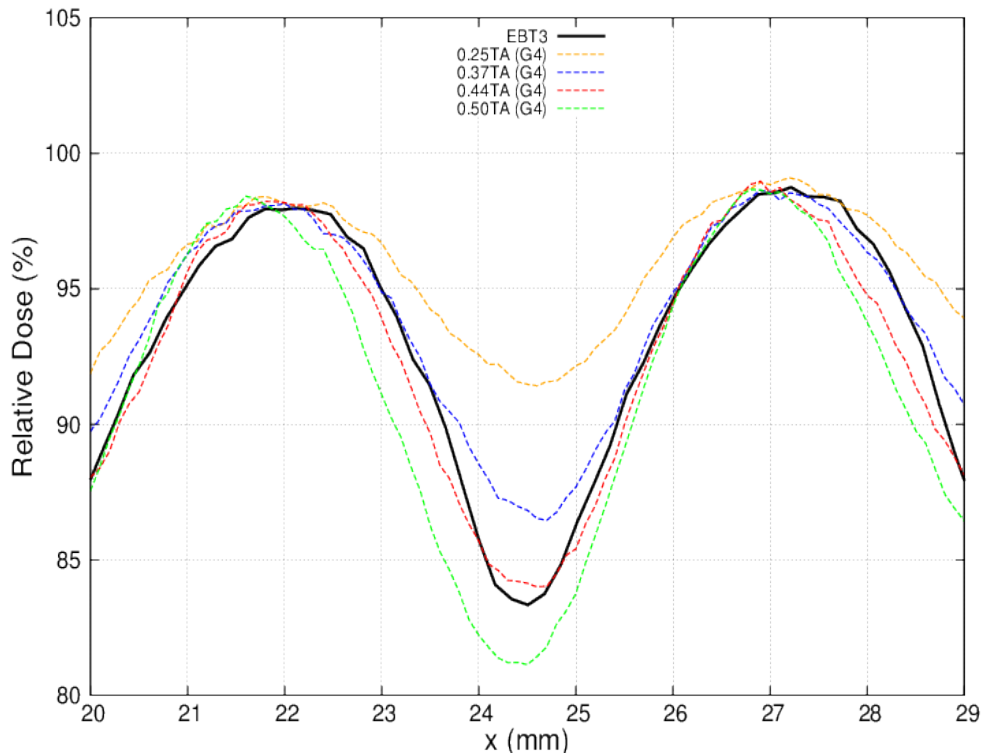


Figura 5.12: Perfiles de dosis experimental (línea continua) y calculados (líneas discontinuas), modificando el valor del ángulo de inclinación de las láminas, para una SSD de 98,5 cm y profundidad del máximo de dosis. Se observa un incremento del efecto de machihembrado en los mínimos conforme aumenta el valor del ángulo de inclinación.

GEANT4 de que al aumentar el valor del ángulo de inclinación de las láminas, la diferencia entre máximos y mínimos relativos se incrementan (Fig. 5.12).

5.5. Discusión y Conclusiones

Hemos desarrollado un código que permite la construcción de modelos geométricos de MLCs, basados en el diseño de láminas inclinadas, con la plataforma GEANT4. El algoritmo construye el modelo geométrico del MLC partiendo de una serie de parámetros que lo caracterizan. Hemos realizado la validación del 160-MLC, ya que presenta un diseño muy complejo lo cual supone una comprobación de la bondad de los cálculos efectuados.

Por ello, hemos hecho uso de la versatilidad de nuestro algoritmo para evaluar algunos parámetros claves en el modelado del 160-MLC, los cuales pueden afectar a la distribución de dosis. La densidad física de la aleación de wolframio fue incluida como parámetro (el valor obtenido en las simulaciones fue de $18,5 \text{ g/cm}^3$) y tiene un efecto considerable en los perfiles de radiación

de fuga, como cabía esperar. De igual forma, la tolerancia angular en el proceso de construcción de los bordes de las láminas juega una parte crucial en la definición de campos pequeños, o campos estrechos en la dirección de movimiento del MLC. De hecho, un modelado incompleto puede conllevar inexactitudes en la dosimetría MC para tratamientos de VMAT e IMRT, los cuales suelen contener campos de forma irregular y/o que puedan presentar áreas inferiores a $2 \times 2 \text{ cm}^2$. En nuestro modelo del 160-MLC, establecimos un tolerancia angular máxima de 5 grados para los arcos que componen el borde de la lámina, haciendo un balance equitativo entre exactitud dosimétrica y eficiencia computacional.

Como hemos visto la inclinación de las láminas tiene un efecto notable en la radiación intra- interlámina de fuga, de manera que su valor debe ser calculado con un alto grado de exactitud. En nuestro caso, con un valor de $0,44^\circ$ el acuerdo entre medidas experimentales y valores calculados es muy bueno. Finalmente, la distancia entre láminas opuestas para una configuración de MLC cerrado es una magnitud de interés en el estudio de la radiación de fuga. Usando nuestro modelo geométrico hemos estimado un valor de $370 \mu\text{m}$ para dicha magnitud. Es necesario recalcar que en la Fig. 5.10 para las colas de transmisión, i. e. a distancias superiores a 15 mm del eje central, los valores de dosis medidos son superiores a los calculados en simulaciones MC. La ausencia de una información dosimétrica relevante propicia dificultades a la hora de determinar el origen de estas divergencias.

Además, tanto la inclinación de las láminas como la separación entre láminas opuestas constituyen dos magnitudes susceptibles de cambiar con el tiempo, como consecuencia del desgaste mecánico del MLC. Este hecho, resalta la capacidad del algoritmo para ajustar el modelo geométrico del 160-MLC dentro del estado real del dispositivo derivado de su uso diario. Dado su diseño, nuestro algoritmo se puede adaptar a otros códigos MC de propósito general como PENELOPE, pues las láminas, aunque tengan una forma muy compleja, son construidas a través de la unión de trapezoides.

Concluimos, afirmando que hemos programado un código que facilita el proceso de construcción, con la herramienta GEANT4, del modelo geométrico de MLCs complejos basados en el diseño de lámina inclinada. En todo el proceso se ha mantenido una exactitud submilimétrica para los cálculos dosimétricos requeridos, haciendo hincapié en la similitud de los cálculos en comparación con los valores medidos para campos pequeños. En cuanto al modelado del 160-MLC, hemos variado el valor original de ciertos parámetros a fin de encontrar un mejor acuerdo con las medidas. Magnitudes como el ángulo de inclinación de las láminas o la separación entre láminas opuestas, concretamente presentan valores dados por el fabricante de $0,37^\circ$ y $250 \mu\text{m}$, que difieren de los obtenidos en las simulaciones MC ($0,44^\circ$ y $370 \mu\text{m}$). Por otro lado, este código se abre a incluir otros modelos de MLC, basados en el diseño de machihembrado, pues la adaptación requeriría la adición o

substracción de trapezoides en el lado de la lámina, a fin de reproducir esta clase de MLC.

Capítulo 6

Limitaciones dosimétricas del TPS en medios heterogéneos. Comparativa con el código GEANT4

RESUMEN: Las desviaciones dosimétricas en medios heterogéneos encontradas al comparar los cálculos de un TPS con medidas experimentales, han servido para constatar los límites existentes de las herramientas clínicas rutinarias. Nuestro objetivo es demostrar la capacidad de la plataforma GEANT4 para solventar situaciones de inhomogeneidad, según el acuerdo entre las distribuciones de dosis calculadas y los valores experimentales. Las medidas se han realizado con película radiocrómica insertada en distintas zonas de interés de un maniquí antropomórfico, modificado expresamente para incluir características anatómicas propias de cáncer de pulmón. Las distribuciones de dosis experimentales de tratamientos de radioterapia se han comparado con los cálculos en GEANT4 y TPS Pinnacle³, por medio de diferentes análisis gamma. Diferenciamos en nuestro estudio tratamientos sencillos no desarrollados compuestos por haces conformados a la región de interés y tratamientos complejos reales. Para todos los tratamientos evaluados se ha encontrado un mejor acuerdo entre las distribuciones de dosis GEANT4 y experimental. Por tanto, se ha efectuado una validación dosimétrica del modelo geométrico GEANT4 del maniquí antropomórfico, lo cual establece un sistema de verificación MC en maniquí.

ABSTRACT: Dosimetric deviations through the comparison of TPS data with experimental measurements have been used to determine the existing limits with clinical routine tools in heterogenous mediums.

Our aim is to demonstrate the ability of the GEANT4 platform to model inhomogeneous configurations according to the agreement between the calculated and experimental dose distributions. The measurements were done using radiochromic film as detector, placing it inside different regions of interest of an anthropomorphic phantom, which has been modified in order to include anatomical characteristics of lung cancer. We have compared these values with the data from GEANT4 and TPS Pinnacle³ calculations through different gamma analysis. We have distinguished in our study simple treatment plans composed by beams with apertures to region of interest and real complex treatment plans. In all the treatment plannings assessed we found the best agreement between GEANT4 data and experimental values. Therefore, we have done a dosimetric validation of the anthropomorphic phantom in GEANT4 which establishes a MC Phantom quality assurance system.

6.1. Introducción

Por medio de técnicas de modulación de fotones (IMRT, VMAT), en adición a mejoras en sistemas de adquisición de imagen, se han conseguido optimizar los resultados dosimétricos en comparación con la 3D-CRT, i. e. maximizar la dosis absorbida en tumor y minimizar la dosis en los órganos a riesgo. Estas técnicas modernas de radioterapia emplean segmentos que pueden presentar formas irregulares y/o áreas inferiores a $2 \times 2 \text{ cm}^2$. Junto a ello, nuestros estudios abarcan regiones en las cuales se producen gradientes extremos de densidad física así como variaciones en la composición química a tener en cuenta en la dosimetría.

Para asegurar dichos resultados requerimos de cálculos dosimétricos exactos en zonas inhomogéneas, y por ello debemos aplicar factores específicos de corrección por heterogeneidad a nuestra herramienta de cálculo. Es obligatorio apreciar para la consecución de una exactitud dosimétrica conveniente, los efectos radiobiológicos en el tejido irradiado, la diferenciación clínica dosimétrica, el propio nivel de precisión fijado en nuestro estudio y la incertidumbre total en el proceso global (American Association of Physicists in Medicine, 2004). Acerca de la contribución de los cálculos dosimétricos a la incertidumbre dosimétrica total en paciente, como dijimos en el capítulo 4, dichos cálculos deben presentar una exactitud dosimétrica $< 2\% - 3\%$ y desviaciones espaciales $< 2 - 3 \text{ mm}$. De esta forma, conseguimos que las desviaciones dosimétricas asociadas a diferentes fuentes de incertidumbre, en el proceso global de irradiación del paciente, no superen el 5% .

En el TPS generamos la estrategia a seguir según parámetros definidos en el modelado existente del linac que se empleará en la irradiación del paciente. La cesión de energía de un haz de fotones en un medio concreto consta de

dos pasos (American Association of Physicists in Medicine, 2004):

1. Los fotones primarios interactúan con el medio transmitiendo energía cinética a las partículas cargadas.
2. Estas partículas cargadas van a depositar toda su energía en el medio a través de procesos de ionización y excitación.

En condiciones de equilibrio electrónico, el TERMA debido a la radiación incidente mantiene una relación lineal con la dosis absorbida en el medio en cuestión, de manera que los pasos descritos arriba se entremezclan en el cálculo dosimétrico. Sin embargo, si no se dan las condiciones necesarias para el equilibrio electrónico esta suposición no es válida y debemos distinguir nítidamente los procesos 1 y 2 (American Association of Physicists in Medicine, 2004). En el caso de usar técnicas modernas en radioterapia, la utilización de campos pequeños junto a la irradiación de zonas heterogéneas hacen que las condiciones de equilibrio electrónico no se satisfagan. Este hecho propicia que nos cuestionemos las capacidades, en términos de exactitud dosimétrica, del algoritmo de cálculo existente en el TPS.

Básicamente un TPS cuyo núcleo de cálculo efectúe una convolución de kernels invariantes, modificados según medidas experimentales en agua, no calcula adecuadamente la dosis absorbida en medios de baja densidad física (Carrasco et al., 2004). Ésto es debido a tener en cuenta exclusivamente un incremento de la fluencia de partículas incidentes al disminuir la densidad, obviando las variaciones de las secciones eficaces, así como posibles ocultamientos parciales de la fuente de radiación, en el cálculo.

En adición a este hecho encontramos la pérdida de equilibrio electrónico lateral en los campos pequeños. Su origen reside en la existencia de un rango de electrones Compton superior o igual a las dimensiones del campo de radiación (Carrasco et al., 2004). Como consecuencia de ésto, encontraremos electrones que depositen su energía fuera de las dimensiones del campo de tratamiento y sin que hayan otros que lo reemplacen dentro de él, reduciendo la dosis en el eje central y generando un desequilibrio electrónico lateral. Estos factores mencionados proporcionan la base de nuestras dudas acerca de la exactitud dosimétrica de los algoritmos de cálculo analíticos, y su superposición ahonda en las posibles divergencias dosimétricas que podamos encontrar. Conforme más energético sea el haz, menos denso sea el medio y más pequeñas las dimensiones del segmento de radiación aumentará el desequilibrio electrónico lateral.

Por otra parte, diferentes trabajos efectuados por diversos grupos de investigación han analizado la exactitud y precisión dosimétrica de los diversos algoritmos de cálculo. Aspradakis et al. (2003) encontró dosis calculadas con los algoritmos *Collapsed Cone* y *Pencil Beam* en tolerancia con las medidas experimentales en agua. Se han hallado menores discrepancias en el cálculo dosimétrico en medios heterogéneos con el algoritmo *Collapsed Cone*

frente a los valores experimentales, en comparación con otros algoritmos analíticos de cálculo (Carrasco et al., 2004; Krieger y Sauer, 2005; Fogliata et al., 2007). No obstante en estos últimos trabajos se hace hincapié en la sobrestimación/infraestimación de dosis en la frontera con medios de baja densidad, evidenciando un modelado inexacto del transporte de partículas en medios en los cuales existe un gradiente importante de densidad física. Se han Resaltado por otro lado, la capacidad de los cálculos MC en reproducir con mayor fidelidad los resultados medidos. Chow et al. (2009) realizaron una evaluación más exhaustiva de los algoritmos de superposición-convolución frente a las simulaciones con BEAM/DOSXYZ, modificando la densidad electrónica de pulmón así como su geometría para analizar el impacto dosimétrico de estos parámetros en el cálculo analítico en medios heterogéneos. Estos análisis se materializaron con distintos valores de energía del haz de fotones y tamaño del campo de radiación. Finalmente Paelinck et al. (2005) compararon valores de dosis calculados en BEAM/DOSXYZ con los obtenidos usando película radiocrómica como detector en un medio heterogéneo. Junto a ello, evaluaron los cálculos MC frente a los hallados con algoritmos de superposición-convolución. En este estudio se refleja la necesidad de usar el método MC o películas radiocrómicas como sistemas de verificación de dosis en tejido pulmón o alrededor de éste, obviando así los algoritmos analíticos estudiados al no predecir valores de dosis similares a los de BEAM/DOSXYZ. Caccia et al. (2014) apuntan en la misma dirección en su trabajo con simulaciones GEANT4.

Nuestro objetivo es verificar las dosis absorbidas medidas con película radiocrómica, en regiones donde existen gradientes de densidad física considerables, a través del código GEANT4. Compararemos los valres anteriores con los cálculos obtenidos en el planificador Pinnacle³ v9.8 (Philips Medical Systems, Milpitas, CA) (Ahnesjö, 1989; Papanikolaou et al., 1993), existente en el HUVIM, para comprobar la bondad del algoritmo analítico empleado en rutina clínica frente a métodos más sofisticados. Para realizar las medidas experimentales en condiciones cercanas a casos reales, contamos con un maniquí antropomórfico sobre el cual hemos efectuado una mejora en la región que simula pulmón, a fin de establecer una heterogeneidad idónea para la generación de desequilibrio electrónico. Sobre este maniquí colocaremos nuestro detector, con una determinada orientación, en posiciones estratégicas que aseguren gradientes de densidad física significativos y procederemos con los análisis gamma (Low et al., 1998) entre las distribuciones de dosis calculadas y medidas. Dicho análisis es el resultado de la comparativa espacial y dosimétrica entre dos distribuciones de dosis, tomando una de ellas como referencia, de manera que se obtiene un mapa de índices γ por cada punto de la distribución de dosis de referencia analizado, comparado con todos los puntos de la otra distribución de dosis. Este índice γ se define como el

mínimo de la siguiente expresión matemática (Low et al., 1998):

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r_{m,r_c}^2}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta_{r_m,r_c}^2}{\Delta D_M^2}}, \quad (6.1)$$

donde

$$r_{r_m,r_c} = |r_m - r_c| \quad (6.2)$$

y

$$\delta_{r_m,r_c} = D_c(r_c) - D_m(r_m), \quad (6.3)$$

siendo r_m la distancia desde el origen del sistema de coordenadas al punto de la distribución de referencia, r_c la distancia desde el origen hasta el punto de la distribución que se desea comparar, D_c la dosis en el punto de la distribución de dosis que se pretende comparar y D_m la dosis en el punto de referencia. El criterio gamma hace referencia al valor de las magnitudes ΔD_M^2 (variación dosimétrica) y Δd_M^2 (variación espacial). Normalmente, en el proceso de verificación tratamientos de radioterapia se acepta como valores estándar 3 % y 3 mm respectivamente.

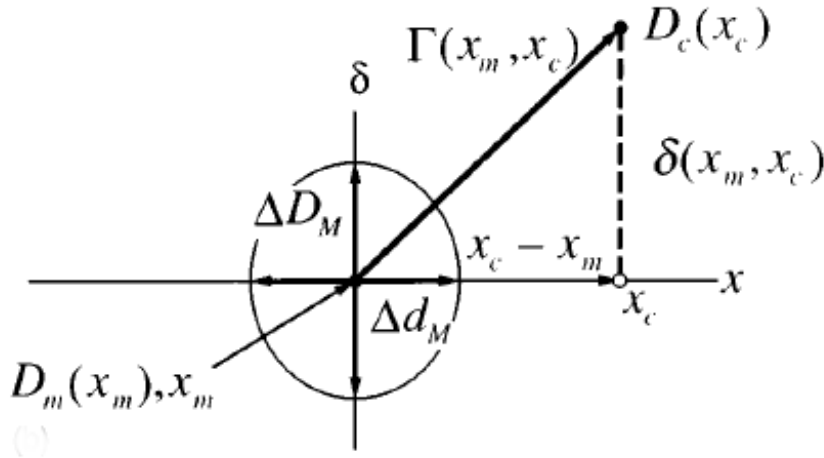


Figura 6.1: . Esquema de las magnitudes involucradas en el cálculo del índice γ (Low et al., 1998), necesario para la reproducción de los mapas de dicho índice que caracterizan los análisis entre distribuciones de dosis efectuados.

Si el índice gamma adquiere un valor ≤ 1 , el punto de la distribución de dosis de referencia habrá pasado el criterio gamma y si $\gamma > 1$ no habrá cumplido satisfactoriamente dicho criterio. Normalmente, validamos la distribución de dosis comparada para un 95 % de puntos analizados que satisfacen el criterio gamma establecido. Todos los parámetros descritos aparecen esquematizados en la Fig. 6.1.

6.2. Material y Método

6.2.1. Maniquí antropomórfico Norma

Como ya hemos explicado en la sección 6.1, precisamos de un medio heterogéneo sobre el cual queremos medir distribuciones de dosis en condiciones de desequilibrio electrónico. Para ello, contamos con el maniquí antropomórfico Norma (Sánchez-Doblado et al., 2012; Domingo et al., 2011) En su diseño original (Fig. 6.2) podemos apreciar diferentes regiones que simulan partes específicas del cuerpo de una mujer adulta. Siguiendo la descripción de los materiales del maniquí, en la región Tórax se tiene madera de balsa y polietileno. No obstante, para desarrollar nuestra idea de producir un medio heterogéneo con cambios de densidad abruptos más cercanos a la realidad anatómica humana, diseñamos una adaptación de uno de los bloques de madera de balsa, que forman parte del pulmón derecho del maniquí, hacia un nuevo volumen que tenga presente tanto la caja torácica como la posibilidad de presencia de un volumen tumoral. Para ello, hemos incluido una sección en forma de “L” de polietileno albergando bloques de madera de balsa de dimensiones concretas. El soporte de polietileno presenta incursiones rectangulares sobre las cuales se disponen barras de teflón que simulan las costillas humanas. Los detalles de los elementos descritos se encuentran presentes en el Anexo I.

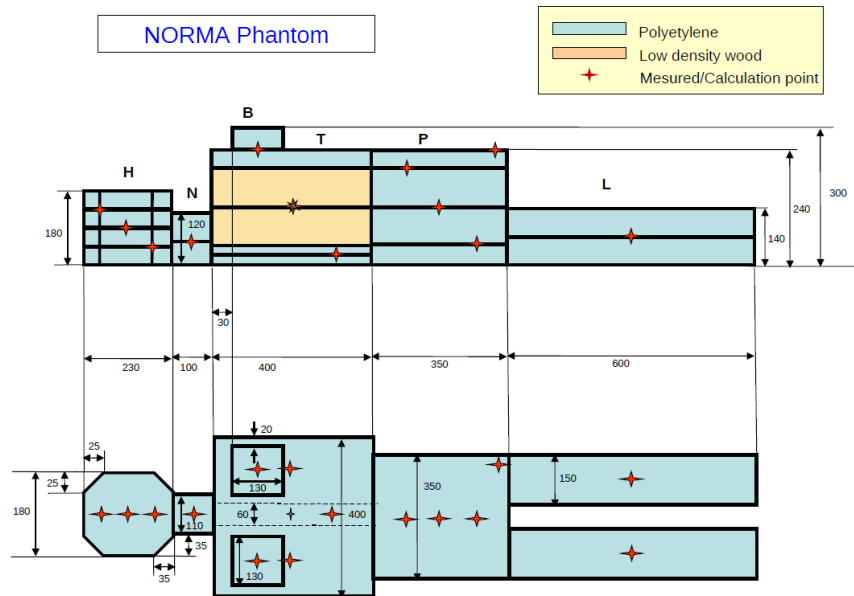


Figura 6.2: . Esquema original del maniquí antropomórfico Norma (Sánchez-Doblado et al., 2012) en alzado (figura superior) y planta (figura inferior).

En la Fig. 6.3, el maniquí está dispuesto sobre la mesa de tratamiento



Figura 6.3: . Disposición del maniquí antropomórfico Norma en la mesa de tratamiento del linac Siemens Oncor Impression Plus incluyendo las mejoras basadas en nuestro diseño para una mayor heterogeneidad del medio.

del linac Siemens Oncor Impression Plus y observamos los cambios respecto al diseño original (Fig. 6.2) que hemos introducido con nuestro desarrollo. Es necesario recalcar que los bloques de madera de balsa (Fig. 6.4), situados debajo del soporte de polietileno, pueden permutar sus posiciones permitiendo disponer el detector en diferentes localizaciones. Como detalle de la situación del detector en nuestras medidas, en la Fig. 6.5 mostramos un cubo de madera de balsa de 6 cm de arista, hueco con un borde 1 cm, dentro del cual existen dos láminas de madera de balsa y dos láminas de polietileno que simular el volumen tumoral. En el montaje experimental y dependiendo de la localización a estudiar, las láminas se han dispuesto con una orientación y posición individual específicas. En todos los casos analizados, el recorte de película radiocrómica se ha situado entre las dos láminas de polietileno.



Figura 6.4: . Bloques de madera de balsa, simulando el pulmón derecho, posicionados según un esquema de medida determinado. En este caso, el cubo que alberga el detector se encuentra en el centro geométrico del conjunto.

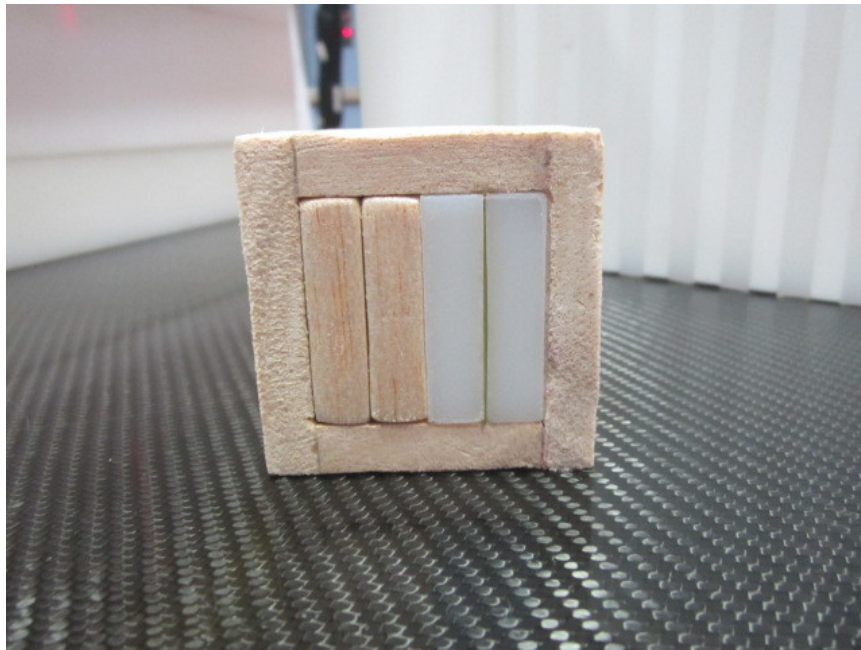


Figura 6.5: . Bloque cúbico de 6 cm de arista con láminas de polietileno y madera de balsa de $4 \times 4 \times 1 \text{ cm}^3$ en su interior. El recorte de película radiocrómica se encuentra situado entre las dos láminas de polietileno.

6.2.1.1. Simulación del volumen experimental en GEANT4

Como consecuencia de la necesidad de evaluar los valores experimentales frente a cálculos en GEANT4, es obligatorio modelar la geometría descrita arriba siguiendo el esquema del maniquí. En la Tabla 6.1 aparece una lista de

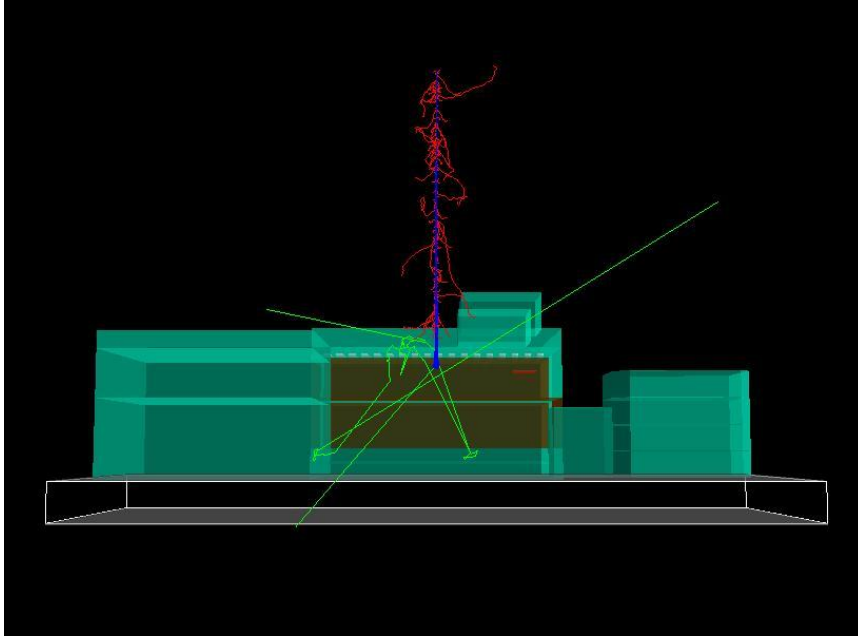


Figura 6.6: . Captura de pantalla de la representación en OpenGL de los elementos volumétricos creados en GEANT4 gracias a la clase *NormaPhantom* implementada en la aplicación GEANT4 global Siemens Oncor.

Material	$\rho(\text{g/cm}^3)$	w_H	w_C	w_N	w_O	w_F
Madera de Balsa	0,16	0,06	0,50	0,02	0,42	
Polietileno	0,94	0,14	0,86			
Teflón	2,2		0,24			0,76

Tabla 6.1: Pesos de los componentes químicos y densidad física de cada material existente en el maniquí Norma.

los materiales presentes en el maniquí, así como sus densidades físicas y pesos específicos de cada elemento químico según el material. Esta información fue tomada en cuenta en nuestro proceso de asignación de materiales para cada elemento del modelo geométrico del maniquí. Junto a ello, las dimensiones físicas del maniquí fueron tomadas según la información existente en la Fig. 6.2 y Anexo I. El recorte de película radiocrómica fue modelado según las especificaciones de fabricante en cuanto a sus dimensiones, asignándole como material agua (*G4-WATER*) pues las películas radiocrómicas se encuentran calibradas en unidades de dosis absorbida en agua.

Para poder atender todas las disposiciones del detector que queremos analizar, es necesario una comunicación directa con la aplicación global Siemens Oncor a través de comandos de interfaz del usuario. Por lo tanto, en la propia ejecución de la aplicación o a través de un fichero

de texto editable, definimos parámetros propios de la construcción del modelo geométrico del maniquí sin necesidad de compilar el código con los cambios necesarios en la geometría. Es por ello, que cada simulación contendrá un conjunto de magnitudes definidas por el usuario en un fichero de texto, que el código global empleará para (entre otros aspectos) producir el modelado de Norma en GEANT4. Dichos parámetros son establecidos según los comandos especificados en la clase *NormaPhantomMessenger* y se definen a continuación:

- **Orientación de la película (/NormaPhantom/SOrientation):** Siguiendo el sistema de coordenadas global definido en el código GEANT4, i. e. eje *Z* paralelo al eje de rotación del colimador, eje *X* paralelo a la dirección de movimiento del MLC y eje *Y* perpendicular a ambos, la película se puede orientar paralela al eje *Z* (axial), eje *Y* (sagital) o eje *X* (coronal).
- **Posición del detector (/NormaPhantom/CPosition):** Como hemos visualizado en la Fig. 6.4, el cubo de 6 cm de arista puede permutar su posición con los otros bloques de manera que es factible situar al detector en distintas ubicaciones dentro de Norma. Para facilitar la asignación de una posición específica nos valemos de una codificación muy sencilla. La posición 11 se corresponde con la situación más cercana a la cabeza y desplazada a la derecha del maniquí, guiándonos por la Fig. 6.2. Conforme avancemos hacia la izquierda el código aumenta de valor en su segundo dígito, i.e. para la posición más cercana a cabeza y mediastino el número a introducir es 13. De igual forma, a medida que nos desplazemos hacia situaciones más caudales el primer dígito aumentará de valor hasta una magnitud máxima igual a 33.
- **Número de láminas tumor (/NormaPhantom/nTLeaves):** Con este comando detallamos el número de láminas de polietileno, dentro del cubo que contiene al detector, que queremos tener presente en la simulación. Disponemos hasta cuatro láminas por el diseño del maniquí que implicaría un tamaño tumoral $4 \times 4 \times 4 \text{ cm}^3$.
- **Posición del tumor (/NormaPhantom/TLevel):** Manteniendo el mismo criterio que en el comando de posición del detector, a través de una codificación simple escogemos la disposición de la primera lámina tumor dentro del cubo de 6 cm de arista. La posición 1 corresponde con la posición extrema positiva, según la orientación escogida, mientras que la posición 4 lo hace con la extrema negativa.
- **Posición del detector (/NormaPhantom/FLevel):** Otro factor a tener en cuenta es el emplazamiento del recorte de película radiocrómica dentro del cubo de láminas de madera de balsa y polietileno. La

única diferencia respecto al comando anterior estriba en poder situar el detector por encima de la lámina que ocupa la posición 1, i. e. en este comando el rango de valores va de 0 a 4.

- **Tamaño del píxel de la película (/NormaPhantom/FPSize):**
En la construcción de la geometría de la película radiocrómica, tenemos presente que la capa activa está constituida por elementos volumétricos cuya sección cuadrada presenta un lado definido gracias a este comando.
- **Espesor de la película (/NormaPhantom/ALayerThickness):**
Por medio de este comando consideramos, en la construcción del volumen activo, el espesor de la capa activa de la película radiocrómica.

En la formación de los componentes del maniquí fue necesaria la utilización de la clase GEANT4 *G4Box*, definiendo con total exactitud los detalles del maniquí antropomórfico empleado. Este hecho demuestra la versatilidad de las herramientas geométricas de la propia plataforma para reproducir cualquier tipo de volumen, como ya vimos en la sección 5.2. Junto a ello, al modelado del maniquí NORMA (incluyendo el complemento que hemos implementado en él) a través de las clases geométricas del código GEANT4 lo vamos a definir como el método intrínseco. De esta forma, emplearemos dicha definición a la hora de referirnos a este modo de construcción de la geometría en posteriores capítulos.

6.2.2. Configuración del montaje experimental para dosimetría en medios heterogéneos

Con el propósito de analizar las distribuciones de dosis en medios heterogéneos hemos efectuado verificaciones de tratamientos simples y reales, empleando recortes de película radiocrómica EBT3 de $4 \times 4 \text{ cm}^2$, en el linac Siemens Oncor Impression Plus instalado en el HUVIM. Una vez irradiados los recortes, serán digitalizados a través del escáner comercial plano Epson 10000 XL, manteniendo el mismo procedimiento que el descrito en la sección 5.2.

Distinguiremos entre tratamientos simples no desarrollados y tratamientos reales. Un tratamiento simple hace referencia a aperturas de colimadores conformadas a las láminas de polietileno, que emulan el volumen tumoral, mientras que en un tratamiento real hemos respetado toda la información concerniente a la planificación de éste. Esta distinción nos ayuda a entender las desviaciones en el valor de dosis consecuencia de las inhomogeneidades exclusivamente, en el caso de tratamientos simples, y en adición a ellas las debidas a la incidencia de fluencias energéticas de fotones heterogéneas como puede ocurrir en los tratamientos reales. Es por ello, que vamos a diferenciar los resultados obtenidos en cada tipo de tratamiento atendiendo además a

la localización del detector, y por ende del volumen tumoral, dentro del maniquí.

Verificación de tratamientos simples

En la Fig. 6.7 hemos detallado todas las localizaciones que vamos a estudiar. Los tratamientos simples, empleados en los puntos definidos en Fig. 6.7a, constan de un segmento por incidencia conformado a las láminas de polietileno que simulan el volumen tumoral en el maniquí. En la localización A hemos dispuesto la película en la posición 1 (manteniendo la codificación explicada en la sub-subsección 6.6) con una orientación coronal. En B la película está dispuesta en la misma posición con una orientación axial, de igual forma que en la localización C pero en la posición 2.

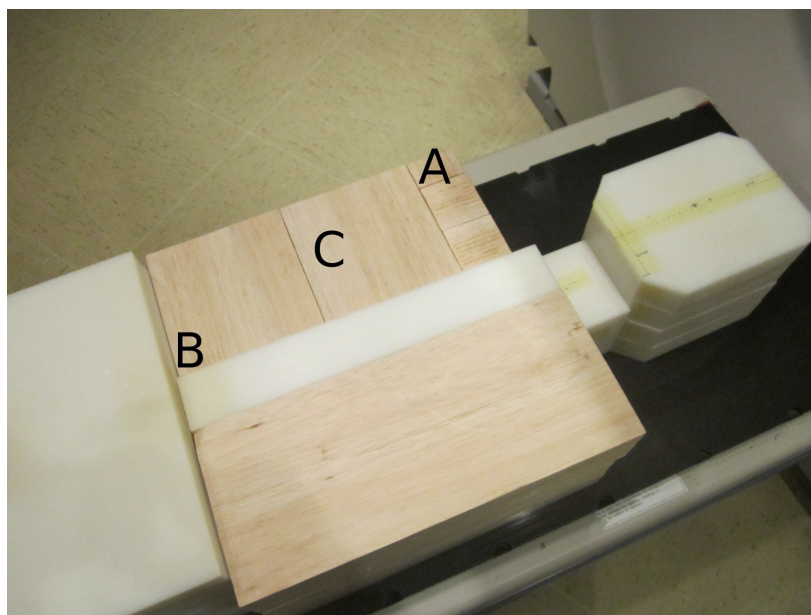
Verificación de tratamientos reales

Las diferencias respecto a los anteriores tratamientos se encuentran en el mayor número de segmentos usados y en alguna de las ubicaciones del detector (Fig. 6.7b). Hemos verificado un tratamiento de 3D-CRT en la localización A, un tratamiento de IMRT directa en la localización B y por último un tratamiento de IMRT inversa en la localización C. Cubrimos de esta manera todas las técnicas de tratamiento en radioterapia externa con linac existentes en el HUVIM. Por cada tratamiento de radioterapia en maniquí, hemos irradiado un recorte de película que contiene una distribución de dosis característica.

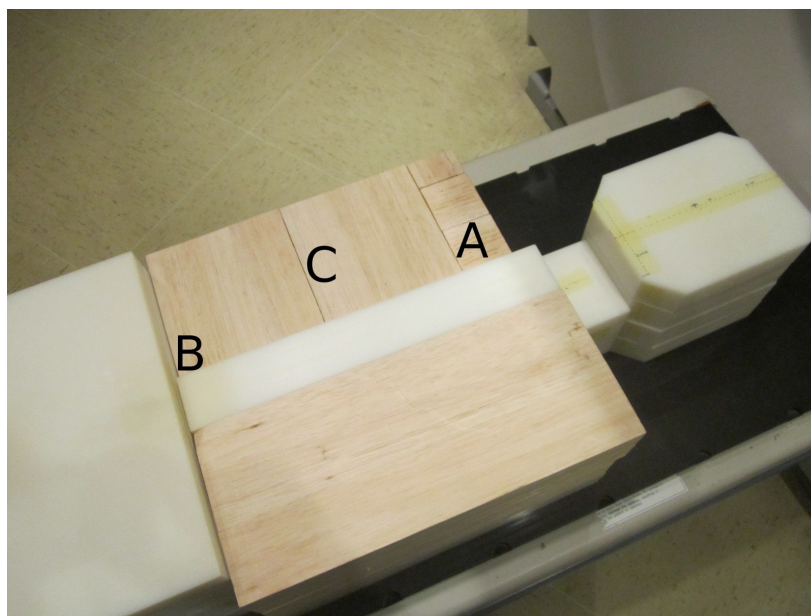
Todos los tratamientos, tanto simples como reales, presentan su isocentro en el centro geométrico del espacio ocupado por la película radiocrómica en el maniquí. La información de las planificaciones de los tratamientos en cuanto a ángulos de las incidencias empleadas, posiciones de los colimadores secundarios, unidades de monitor de cada segmento y coordenadas del isocentro fue obtenida gracias a una rutina desarrollada en c++, y que contempla una subrutina que emplea las librerías DCMTK (OFFIS - Institute for Information Technology, 1996).

Respecto a la dosimetría en Pinnacle³, establecimos *Collapsed Cone* como algoritmo de cálculo y una matriz de cálculo con vóxel de dimensiones $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Tras completar el cálculo dosimétrico, exportamos una matriz de dosis (*Planar Dose*), correspondiente al plano que contiene al isocentro, con un tamaño de pixel de $0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2$ en formato ASCII (*American Standard Code for Information Interchange*). Es necesario mencionar que la adquisición de esta matriz fue posible gracias a procesos de interpolación de resultados calculados en primera instancia.

Por otro lado, hemos simulado 2×10^{10} eventos en nuestra aplicación global Siemens Oncor para el cálculo MC de cada tratamiento. Los pasos



(a)



(b)

Figura 6.7: Sección del tórax del maniquí Norma con los bloques de madera de balsa descubiertos. Las letras A, B y C representan las distintas localizaciones del cubo de 6 cm de arista en cada medida de la distribución de dosis, para el caso de tratamientos a) simples y b) reales.

efectuados para la consecución del cálculo en el volumen de registro de

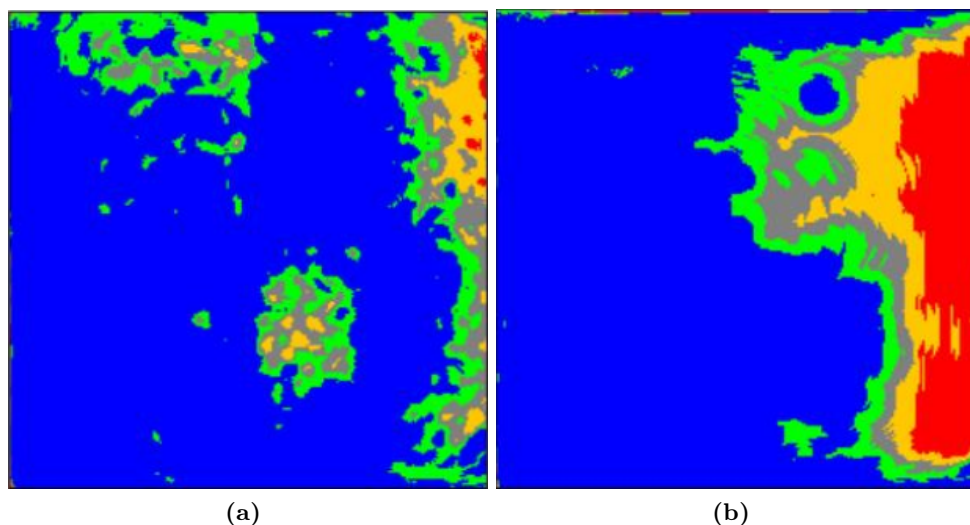


Figura 6.8: Análisis gamma 3 % - 3 mm entre las distribuciones de dosis medida y calculada en a) GEANT4 y b) Pinnacle³, con un porcentaje respectivo de puntos que pasan el límite espacial-dosimétrico del 96,2 % y 81,8 %. El detector se estableció en la localización A para tratamientos simples (Fig. 6.7a). En el mapa de índices γ el color azul representa un valor $\gamma < 0,5$, verde equivale a $0,5 < \gamma < 0,75$, gris por su parte $0,75 < \gamma \leq 1$, amarillo $1,0 < \gamma < 1,5$ y rojo $\gamma > 1,5$. Siempre que el punto evaluado presente un índice $\gamma \leq 1$, habrá superado satisfactoriamente el criterio establecido.

dosis son iguales a los descritos en la sección 4.1, pero definiendo factores de reciclaje de 25 y 50 en las fases segunda y tercera respectivamente.

Junto a ello, hay que mencionar que contamos con un script en Matlab (MathWorks, Natick, MA) (MATLAB, 2008), que transforma nuestro fichero de texto con los resultados de los cálculos dosimétricos en GEANT4 en un archivo TIFF de 48 bits. Esta aplicación permite que nuestro fichero de salida esté en el mismo formato que los archivos generados tras las lecturas en escáner de los recortes de película radiocrómica. Por otro lado, la *Planar Dose* se mantiene en su formato original sin que efectúamos modificación alguna en el fichero.

Para poder realizar las comparativas pertinentes entre distribuciones de dosis, contamos con el programa JJGamma codificado en Java y desarrollado por José Macías y Jesús Carlos Moreno en el Servicio de Radiofísica del HUVM. Nuestro propósito es obtener un mapa con el acuerdo obtenido entre distribuciones de dosis, según el índice gamma fijado, manteniendo como matriz de referencia la obtenida experimentalmente.

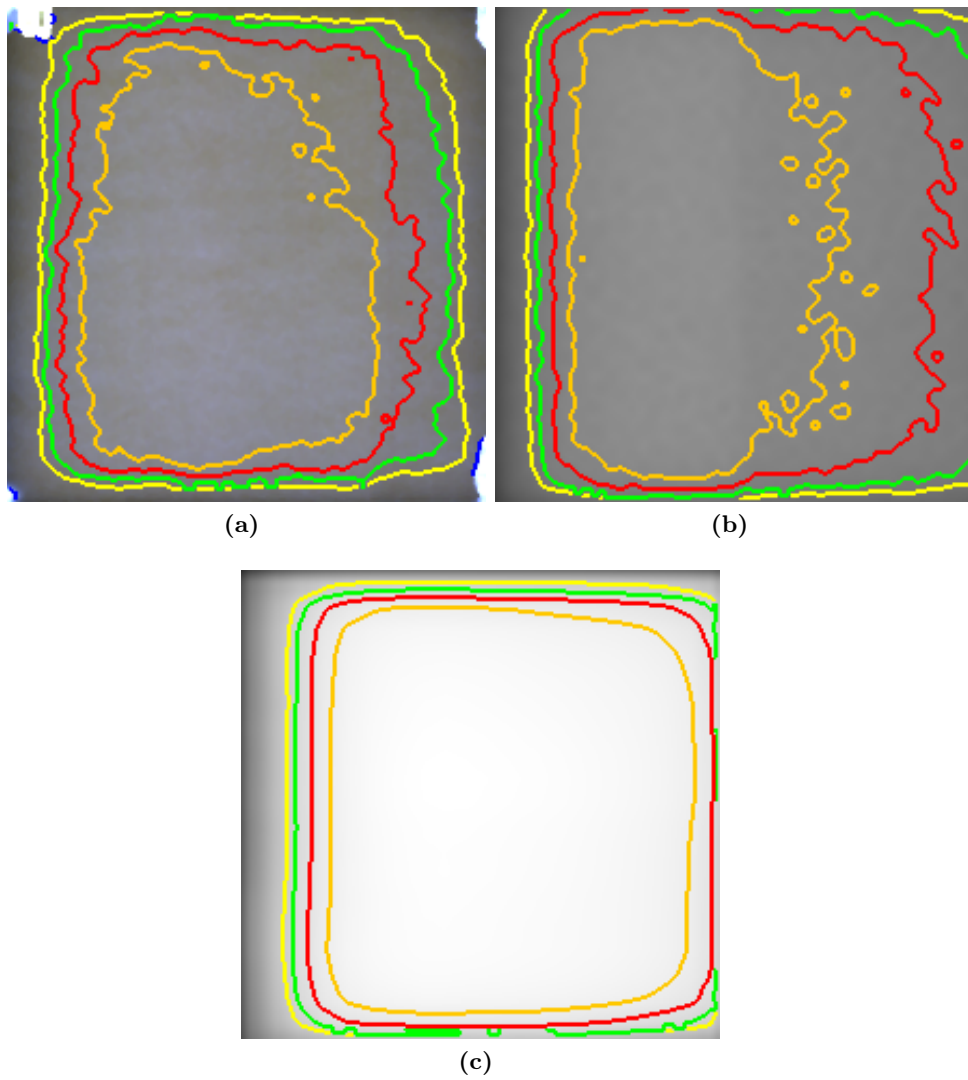


Figura 6.9: Curvas de isodosis referidas a las distribuciones de dosis a) experimental, b) GEANT4 y c) Pinnacle³. Hemos representado las curvas del 105 % (naranja), 100 % (rojo), 95 % (verde) y 90 % (amarillo) de dosis normalizadas a 2 Gy. El detector se dispuso en la configuración A de tratamientos simples (Fig. 6.7a).

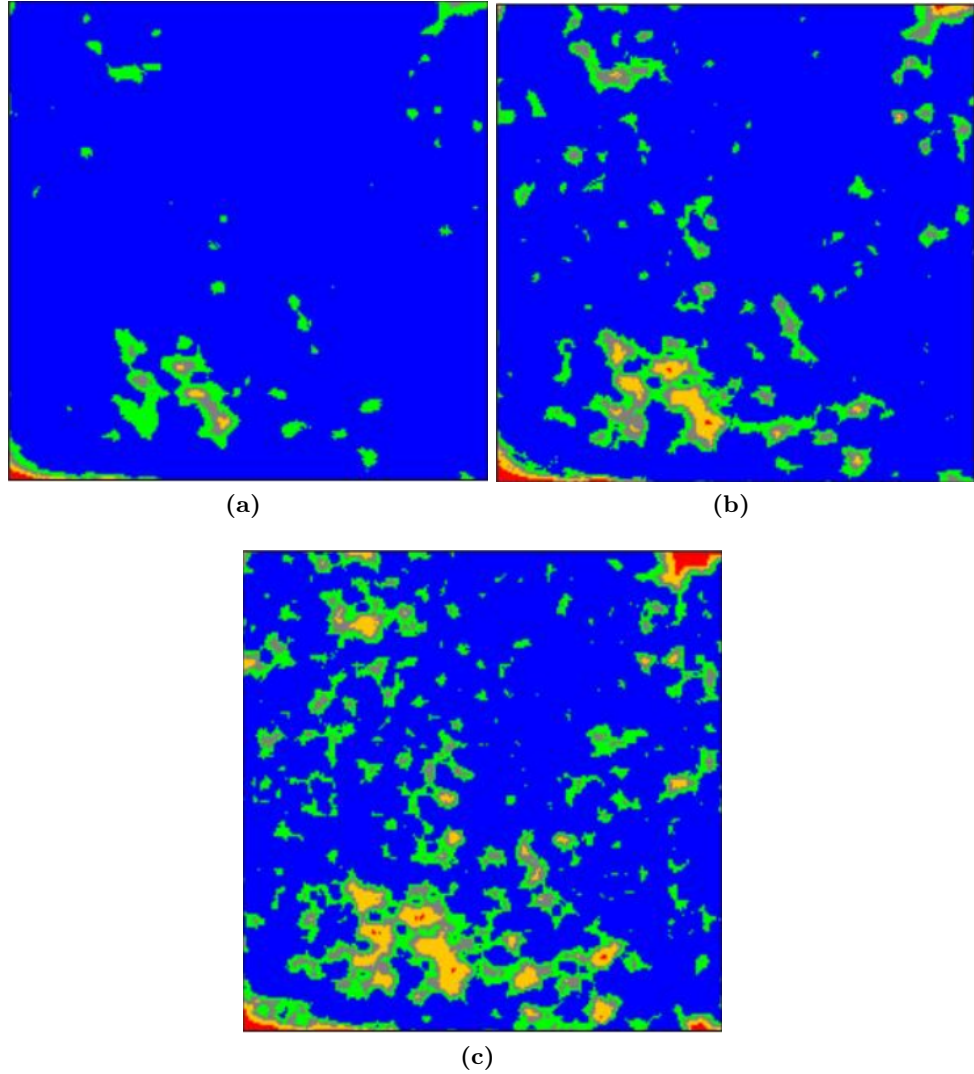


Figura 6.10: Análisis gamma entre las distribuciones de dosis medida y calculada GEANT4 a) 3 % - 3 mm, b) 2 % - 2 mm y c) 2 % - 1 mm, con un porcentaje respectivo de puntos que pasan el límite espacial-dosimétrico del 99,7 %, 98,3 % y 96,4 % respectivamente. El detector se colocó en la localización B para tratamientos simples (Fig. 6.7a). En el mapa de índices γ el color azul representa un valor $\gamma < 0,5$, verde equivale a $0,5 < \gamma < 0,75$, gris por su parte $0,75 < \gamma \leq 1$, amarillo $1,0 < \gamma < 1,5$ y rojo $\gamma > 1,5$.

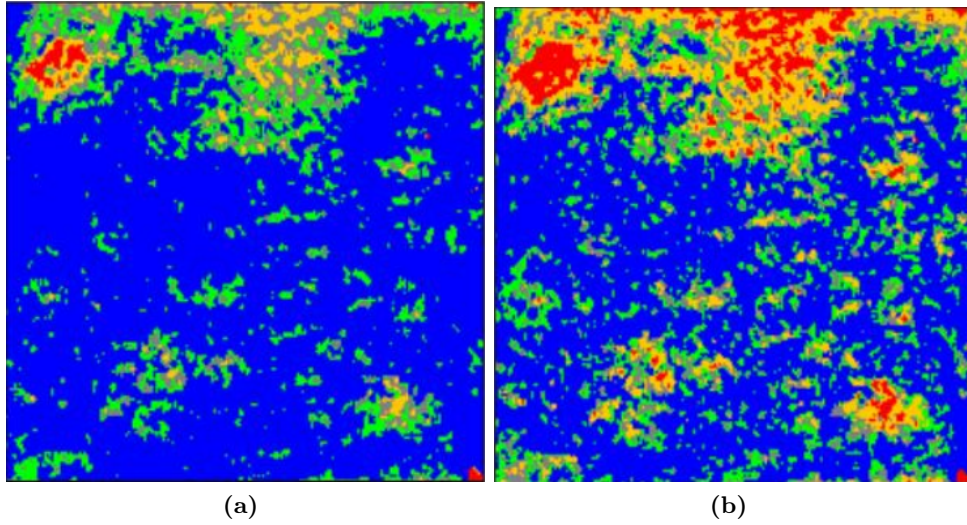


Figura 6.11: Análisis gamma entre las distribuciones de dosis medida y calculada en Pinnacle³ a) 3 % - 3 mm, b) 2 % - 2 mm, con un porcentaje respectivo de puntos que pasan el límite espacial-dosimétrico del 96,2 % y 84,5 %. El detector se situó en la localización B para tratamientos simples (Fig. 6.7a). En el mapa de índices γ el color azul representa un valor $\gamma < 0,5$, verde equivale a $0,5 < \gamma < 0,75$, gris por su parte $0,75 < \gamma \leq 1$, amarillo $1,0 < \gamma < 1,5$ y rojo $\gamma > 1,5$.

6.3. Resultados

Verificación de tratamientos simples

Localización A

En este caso el tratamiento implica cuatro incidencias y un total de 307 MUs. En la Fig. 6.8 se muestran los mapas de las respectivas comparativas gamma entre la película radiocrómica y el TPS (Fig. 6.8b), con un 81,8 % de puntos satisfaciendo un criterio dosimétrico-espacial de 3 % - 3 mm, y entre la película radiocrómica y los cálculos GEANT4 (Fig. 6.8a), con un 96,2 % cumpliendo el mismo criterio. Junto a ello, hemos representado las curvas de isodosis ligadas a las distribuciones de dosis calculadas y medida (Fig. 6.9). La incertidumbre local relativa (1σ) para los cálculos MC en la zona del máximo de dosis fue del 0,73 %, habiendo utilizado un vóxel de cálculo con dimensiones $1 \times 1 \times 0,028 \text{ mm}^3$.

Localización B

En la localización B utilizamos cuatro incidencias y 291 MUs. Respecto a la diferenciación entre las medidas experimentales y los cálculos GEANT4 (Fig. 6.10) para criterios gamma de 3 % - 3 mm, 2 % - 2 mm y 2 % - 1 mm,

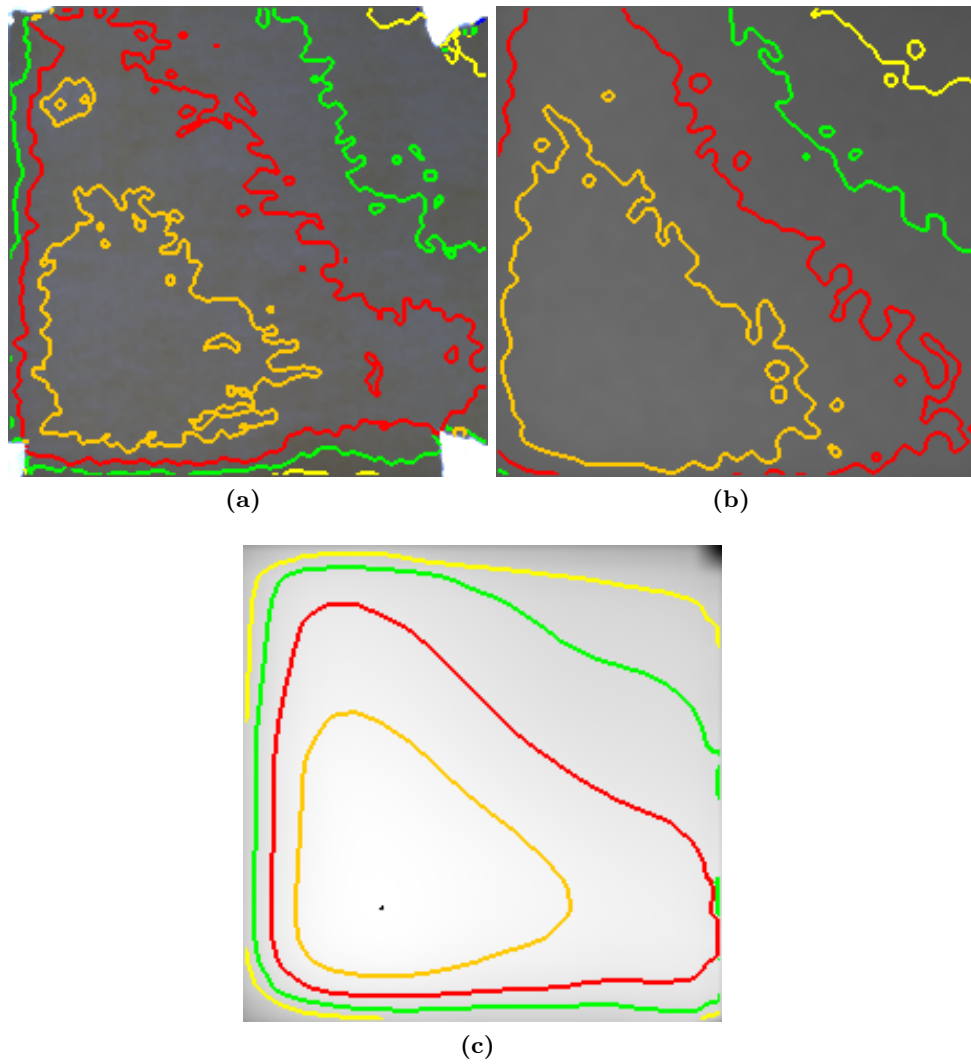


Figura 6.12: Curvas de isodosis referidas a las distribuciones de dosis a) experimental, b) GEANT4 y c) Pinnacle³. Hemos representado las curvas del 105 % (naranja), 100 % (rojo), 95 % (verde) y 90 % (amarillo) de dosis normalizadas a 2 Gy. El detector se dispuso en la configuración B de tratamientos simples (Fig. 6.7a).

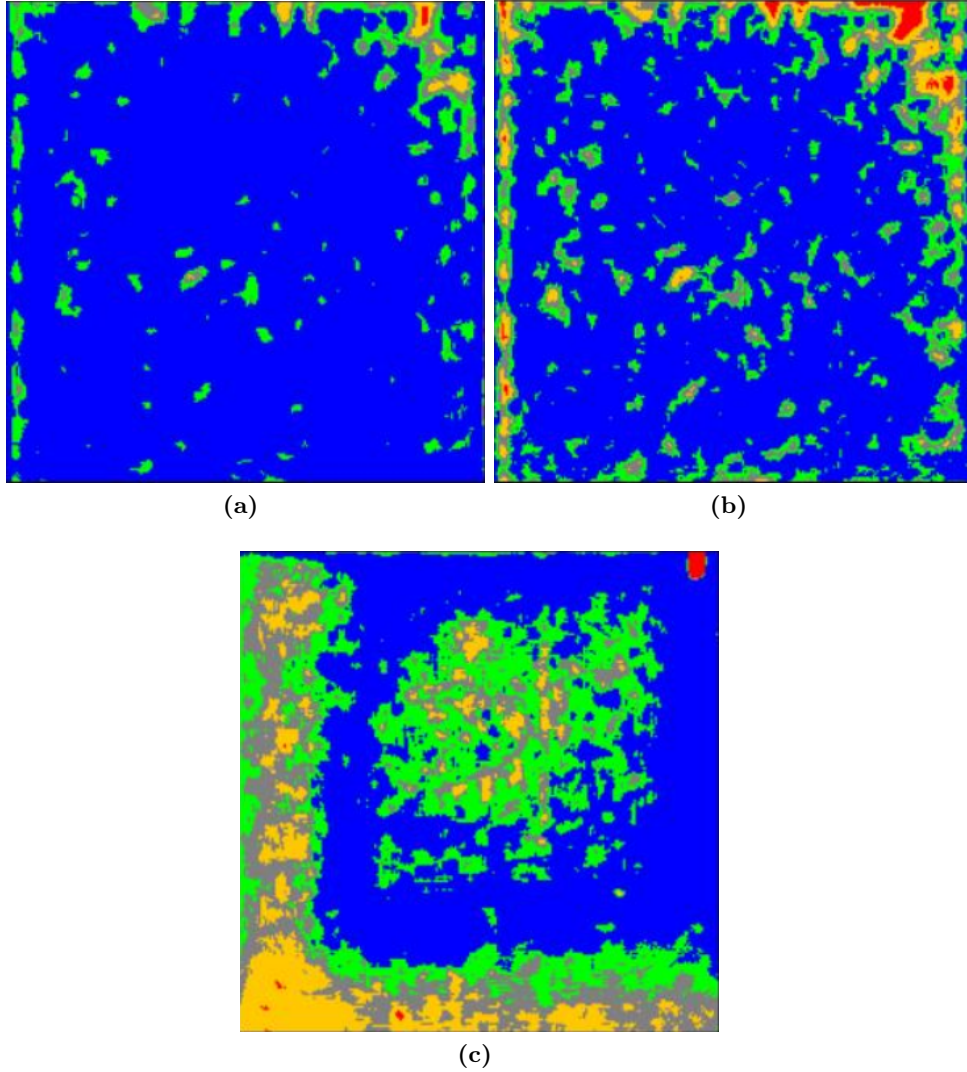


Figura 6.13: Análisis gamma entre las distribuciones de dosis medida y calculada GEANT4 a) 3 % - 3 mm y b) 2 % - 2 mm, con un porcentaje respectivo de puntos que pasan el límite espacial-dosimétrico del 99,3 % y 95,9 %. En la comparativa gamma 3 % - 3 mm entre los valores de dosis calculados en Pinnacle³ y los medidos experimentalmente (subfigura c)) se detectó que un 90,4 % de puntos lo cumplieron. El detector se estableció en la localización C para tratamientos simples (Fig. 6.7a). En el mapa de índices γ el color azul representa un valor $\gamma < 0,5$, verde equivale a $0,5 < \gamma < 0,75$, gris por su parte $0,75 < \gamma \leq 1$, amarillo $1,0 < \gamma < 1,5$ y rojo $\gamma > 1,5$.

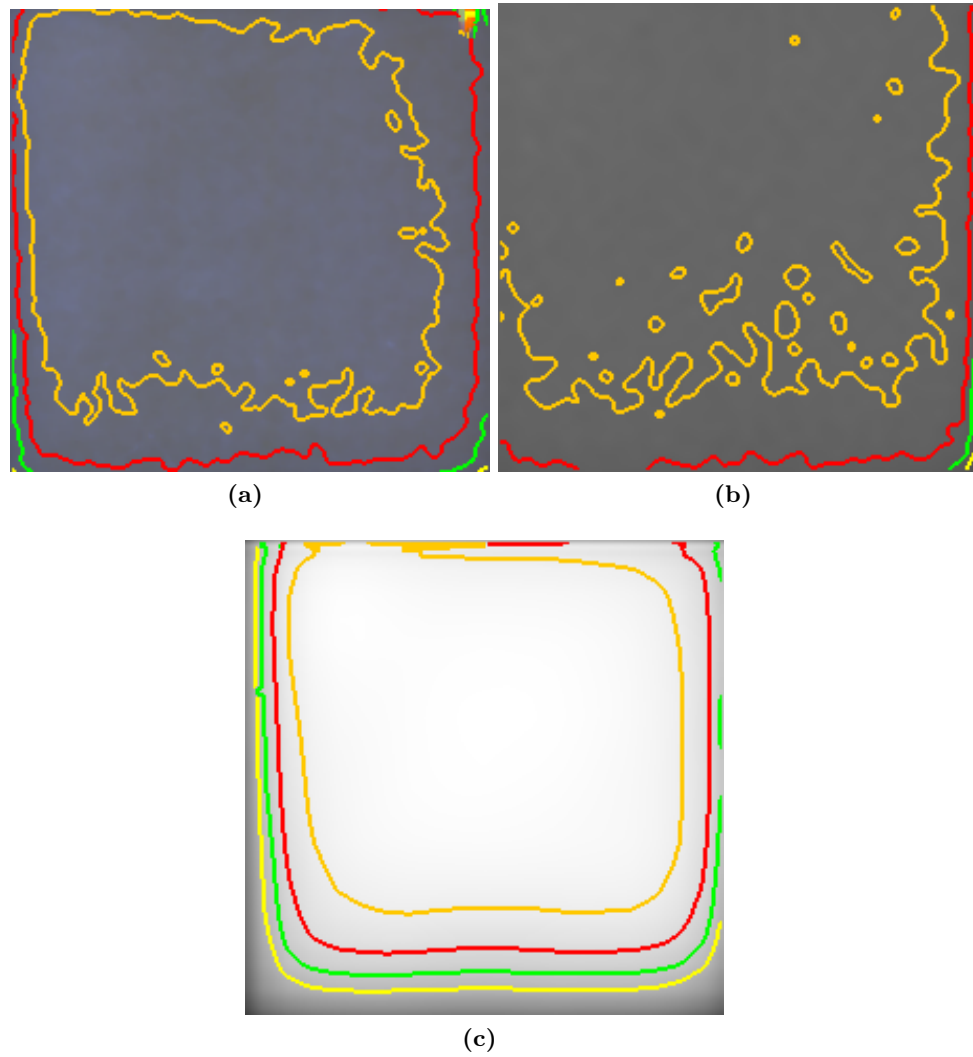


Figura 6.14: Curvas de isodoses referidas a las distribuciones de dosis a) experimental, b) GEANT4 y c) Pinnacle³. Hemos representado las curvas del 105 % (naranja), 100 % (rojo), 95 % (verde) y 90 % (amarillo) de dosis normalizadas a 2 Gy. El detector se dispuso en la configuración C de tratamientos simples (Fig. 6.7a).

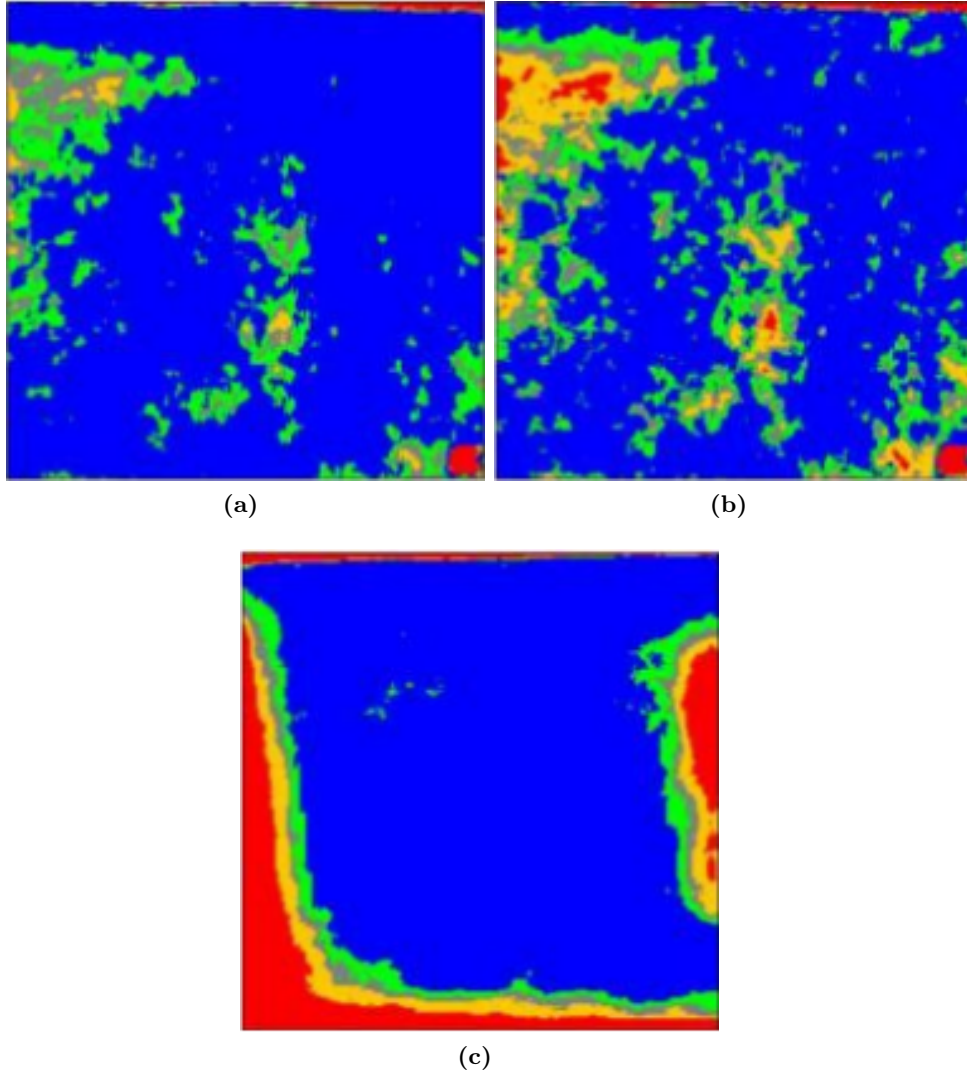


Figura 6.15: Análisis gamma entre las distribuciones de dosis medida y calculada GEANT4 a) 3 % - 3 mm y b) 2 % - 2 mm, con un porcentaje respectivo de puntos que pasan el límite espacial-dosimétrico del 98,0 % y 89,9 %. En la comparativa gamma 3 % - 3 mm entre los valores de dosis calculados en Pinnacle³ y los medidos experimentalmente (subfigura c)) se detectó que un 83,3 % de puntos lo cumplieron. El detector se estableció en la localización A para tratamientos complejos (Fig. 6.7b). En el mapa de índices γ el color azul representa un valor $\gamma < 0,5$, verde equivale a $0,5 < \gamma < 0,75$, gris por su parte $0,75 < \gamma \leq 1$, amarillo $1,0 < \gamma < 1,5$ y rojo $\gamma > 1,5$.

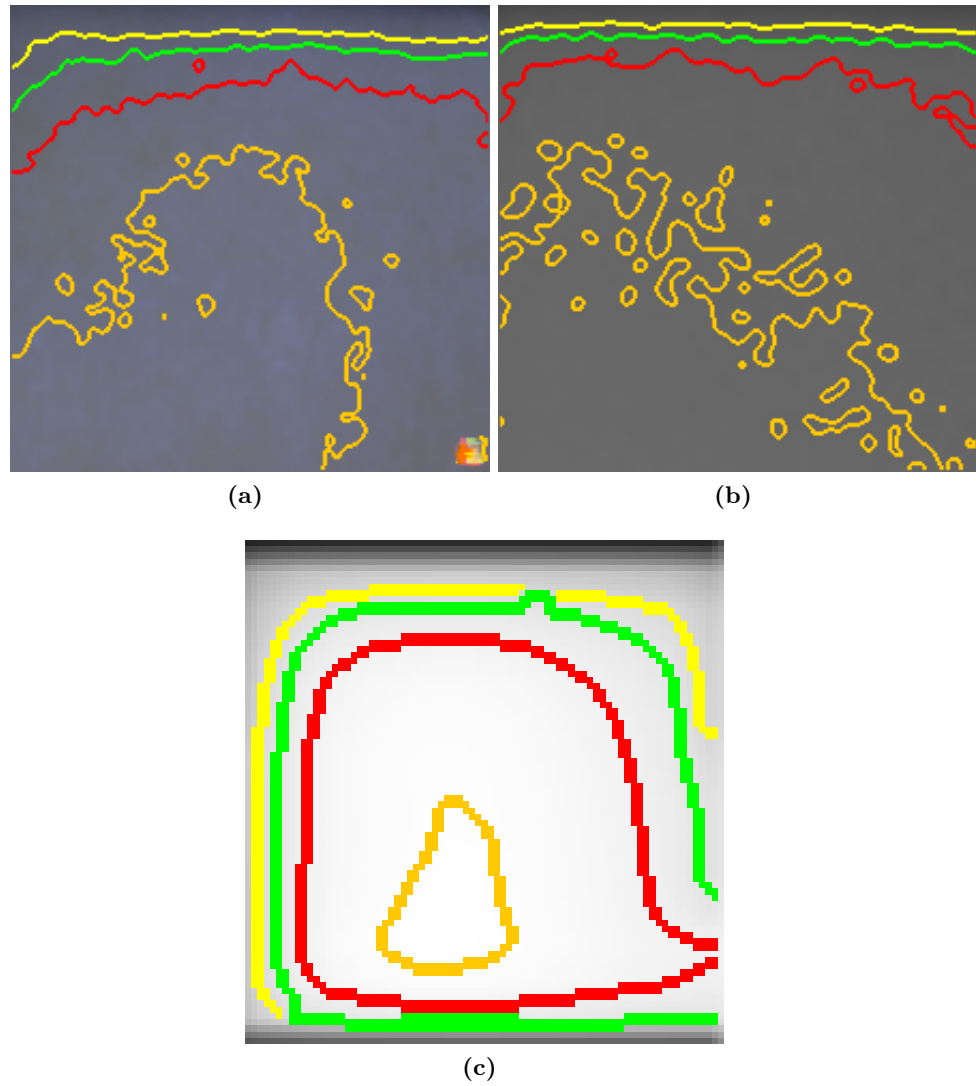


Figura 6.16: Curvas de isodosis referidas a las distribuciones de dosis a) experimental, b) GEANT4 y c) Pinnacle³. Hemos representado las curvas del 105 % (naranja), 100 % (rojo), 95 % (verde) y 90 % (amarillo) de dosis normalizadas a 2 Gy. El detector se dispuso en la configuración A de tratamientos complejos (Fig. 6.7b).

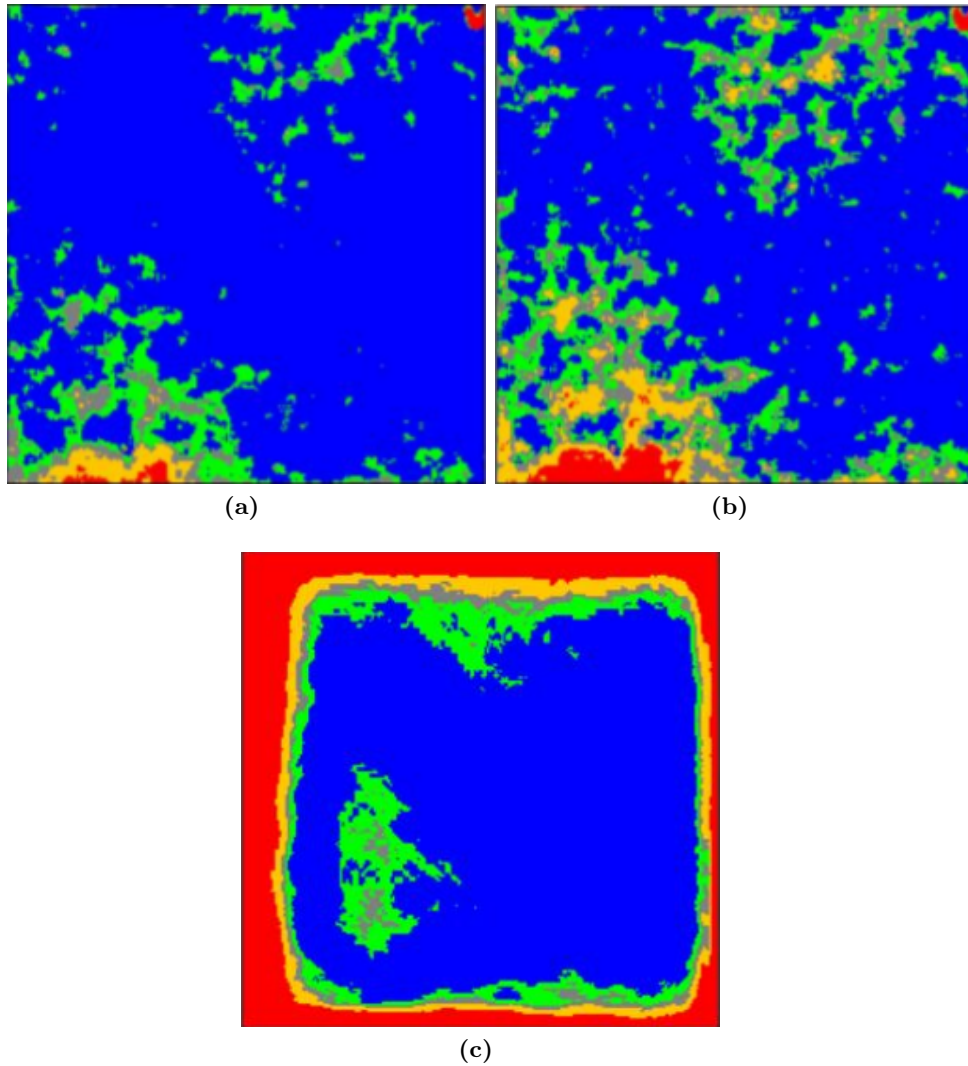


Figura 6.17: Análisis gamma entre las distribuciones de dosis medida y calculada GEANT4 a) 3% - 3 mm y b) 2% - 2 mm, con un porcentaje respectivo de puntos que pasan el límite espacial-dosimétrico del 98,0% y 93,1%. En la comparativa gamma 3% - 3 mm entre los valores de dosis calculados en Pinnacle³ y los medidos experimentalmente (subfigura c)) se detectó que un 74,2% de puntos lo cumplieron. El detector se estableció en la localización B para tratamientos complejos (Fig. 6.7b). En el mapa de índices γ el color azul representa un valor $\gamma < 0,5$, verde equivale a $0,5 < \gamma < 0,75$, gris por su parte $0,75 < \gamma \leq 1$, amarillo $1,0 < \gamma < 1,5$ y rojo $\gamma > 1,5$.

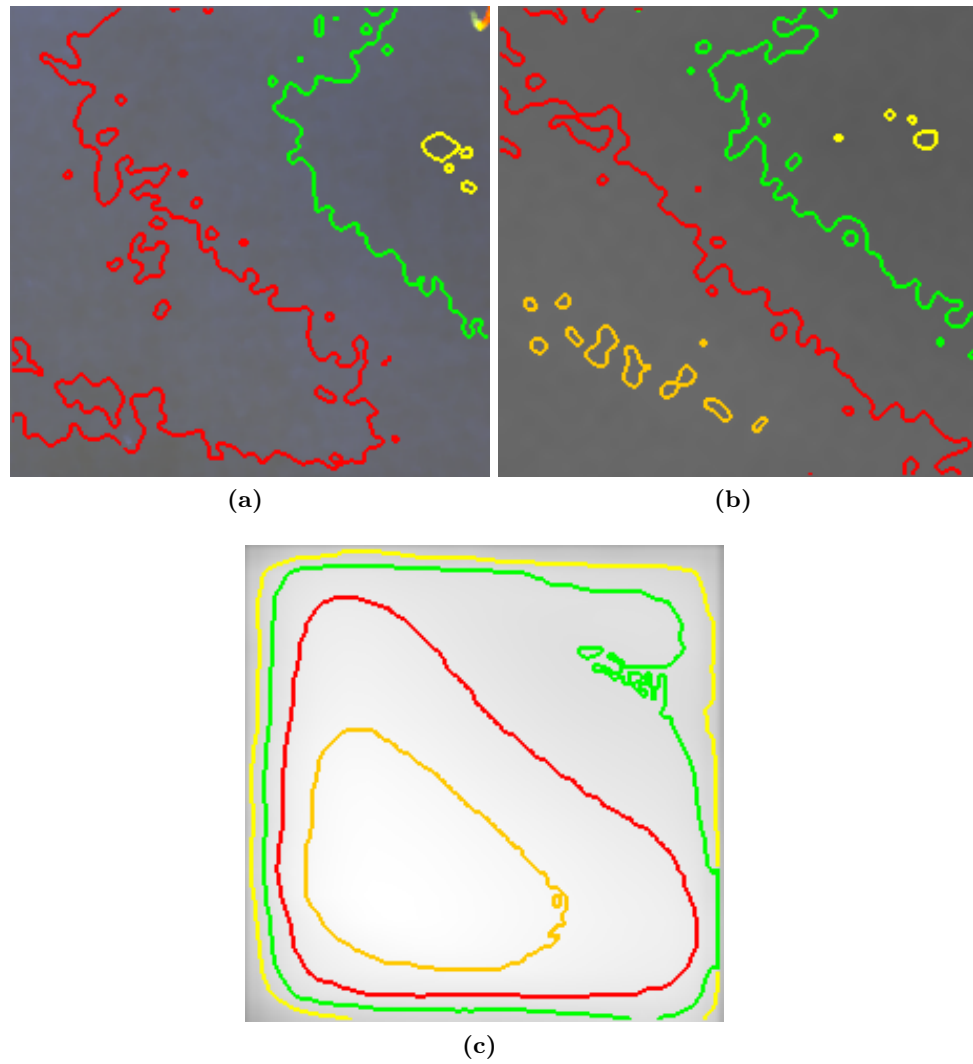


Figura 6.18: Curvas de isodosis referidas a las distribuciones de dosis a) experimental, b) GEANT4 y c) Pinnacle³. Hemos representado las curvas del 105 % (naranja), 100 % (rojo), 95 % (verde) y 90 % (amarillo) de dosis normalizadas a 2 Gy. El detector se dispuso en la configuración B de tratamientos complejos (Fig. 6.7b).

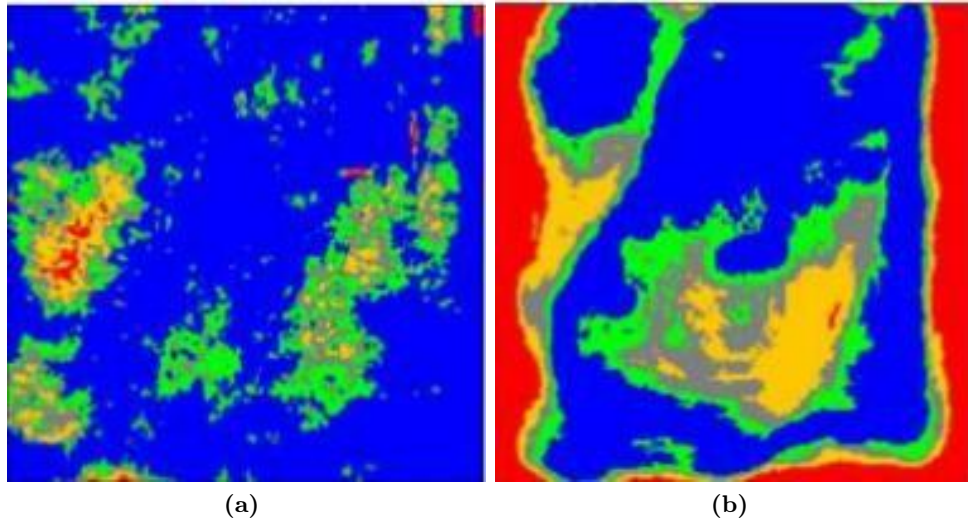


Figura 6.19: Análisis gamma 3% - 3 mm entre las distribuciones de dosis medida y calculada en a) GEANT4 y b) Pinnacle³, con un porcentaje respectivo de puntos que pasan el límite espacial-dosimétrico del 95,5% y 70,9%. El detector se estableció en la localización C para tratamientos complejos (Fig. 6.7b). En el mapa de índices γ el color azul representa un valor $\gamma < 0,5$, verde equivale a $0,5 < \gamma < 0,75$, gris por su parte $0,75 < \gamma \leq 1$, amarillo $1,0 < \gamma < 1,5$ y rojo $\gamma > 1,5$.

hallamos un 99,7%, 98,3% y 96,4% de puntos respectivamente pasan el análisis establecido. El análisis gamma entre las medidas experimentales y los cálculos del TPS (Fig. 6.11) arroja un 96,2% de puntos que cumplen el límite 3% - 3 mm, mientras que para un 2% - 2 mm se contempla un 84,5% de puntos. En las Figs. 6.10-6.11 hemos representado los mapas de los diferentes análisis gamma generados, mientras que en la Fig. 6.12 se muestran las curvas de isodosis por cada distribución de dosis. El vóxel empleado en el cálculo tuvo unas dimensiones de $1 \times 0,028 \times 1 \text{ mm}^3$ y la incertidumbre local relativa (1σ) para los cálculos MC en el máximo estuvo en 0,78%.

Localización C

En este caso se han contemplado nueve incidencias y 290 MUs. Los criterios gamma de 3% - 3 mm y 2% - 2 mm definidos en la equiparación entre los valores de dosis medidos experimentalmente y calculados en GEANT4, fueron superados en un 99,3% y 95,9% de los puntos inspeccionados respectivamente. En cuanto a la comparación experimental con cálculos analíticos para un análisis de 3% - 3 mm, el porcentaje de puntos fue del 90,4%. Al igual que con las otras localizaciones, hemos representado los mapas de las comparativas gamma (Fig. 6.13) y las isodosis relacionadas con las correspondientes distribuciones de dosis (Fig. 6.14). El vóxel se definió con unas extensiones de $1 \times 0,028 \times 1 \text{ mm}^3$ y la incertidumbre local relativa

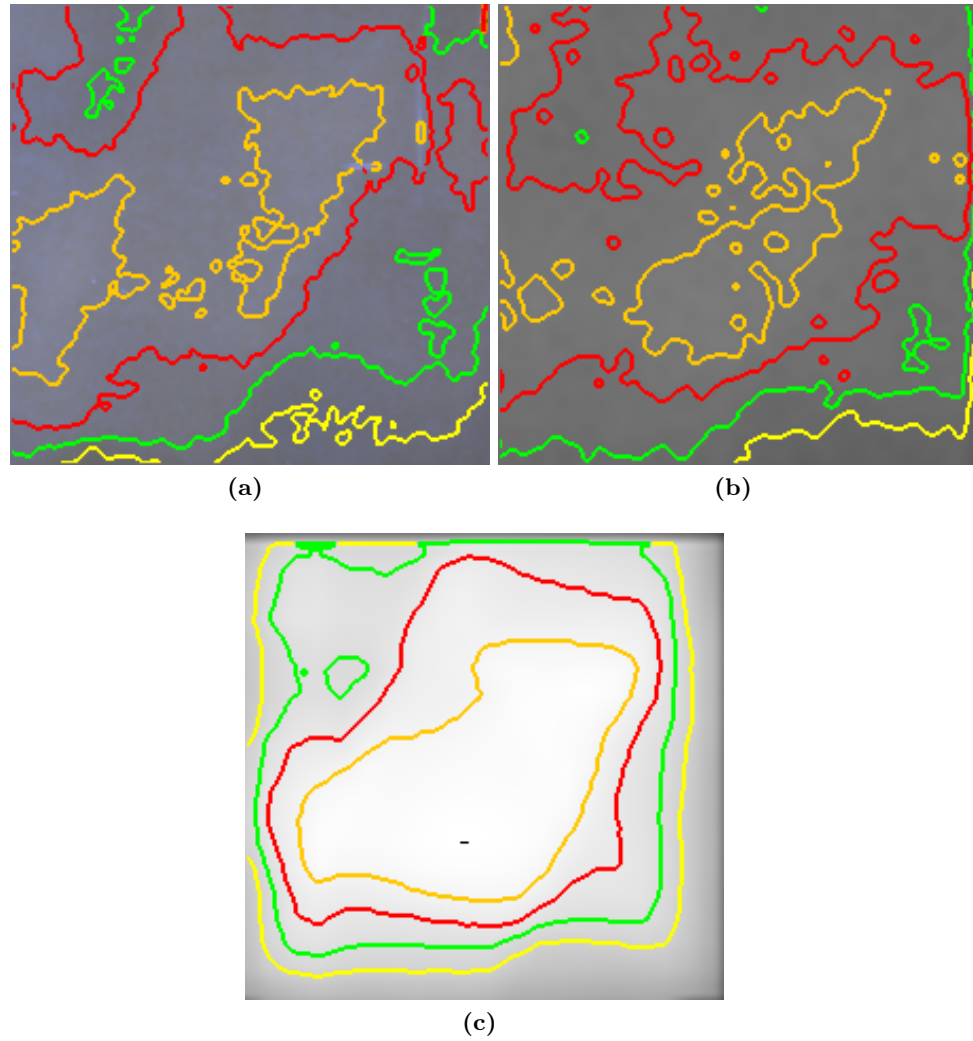


Figura 6.20: Curvas de isodosis referidas a las distribuciones de dosis a) experimental, b) GEANT4 y c) Pinnacle³. Hemos representado las curvas del 105 % (naranja), 100 % (rojo), 95 % (verde) y 90 % (amarillo) de dosis normalizadas a 2 Gy. El detector se dispuso en la configuración C de tratamientos complejos (Fig. 6.7b).

(1σ) para los cálculos MC en la zona del máximo de dosis fue del 0,75 %.

Verificación de tratamientos complejos

Localización A

Se trata de un tratamiento real 3D-CRT sobre maniquí con seis incidencias y 270 MUs administradas. Para criterios gamma de 3 % - 3 mm y 2 % - 2 mm entre película EBT3 y cálculo GEANT4 (Figs. 6.15a-6.15b) alcanzamos porcentajes de puntos que superan los límites establecidos del 98,0 % y 89,9 % respectivamente. Mientras que para la comparativa TPS (Fig. 6.15c) frente al detector en un análisis de 3 % - 3 mm obtuvimos un 83,3 % de puntos. Las curvas de isodosis de cada matriz de dosis evaluada aparecen representadas en la Fig. 6.16. Hemos aplicado un tamaño de vóxel de $1 \times 1 \times 0,028 \text{ mm}^3$ y la incertidumbre local relativa (1σ) del máximo de dosis presentó una magnitud de 0,72 %.

Localización B

Hablamos de un tratamiento de IMRT directa con cuatro incidencias y siete segmentos, que consta de 291 MUs en total. En este caso, criterios gamma del 3 % - 3 mm y 2 % - 2 mm entre detector y GEANT4 (Figs. 6.17a-6.17b) presentan un 98,0 % y 93,1 % de puntos que lo cumplen respectivamente. Por otro lado, la equiparación entre cálculos del TPS y medidas experimentales muestra, para un análisis del 3 % - 3 mm (Fig. 6.17c), un 74,2 % de puntos que lo satisfacen. La Fig. 6.18 expone las curvas de isodosis asociadas a las distribuciones de dosis experimental y calculadas. El vóxel empleado en el cálculo tuvo unas dimensiones de $1 \times 0,028 \times 1 \text{ mm}^3$ y la incertidumbre local relativa (1σ) en el máximo estuvo en 0,79 %.

Localización C

Este tratamiento es el más complejo al tratarse de una planificación de IMRT inversa con nueve incidencias y 34 segmentos, administrando 729 MUs. Para un análisis gamma del 3 % - 3 mm en la comparativa con la distribución de dosis experimental (Fig. 6.19a), un 95,5 % de los puntos correspondientes a la distribución de dosis GEANT4 cumplieron con dicho criterio. Sin embargo, en el caso del TPS (Fig. 6.19b) divisamos un 70,9 %. Al igual que en los otros casos, las curvas de isodosis aparecen en la Fig. 6.20. Hemos empleado el mismo tamaño de vóxel que en la localización anterior y la incertidumbre local relativa del máximo alcanzó una magnitud de 0,97 %.

6.4. Discusión y conclusiones

Las Figs. 6.8, 6.10, 6.11, 6.13, 6.15, 6.17 y 6.19 demuestran la mayor capacidad, en términos de exactitud y precisión dosimétrica, del código GEANT4 frente al algoritmo analítico *Collapsed Cone* del TPS Pinnacle³. Se evidencia además las limitaciones de Pinnacle³ con medios heterogéneos sobre el cual incide la radiación, agravadas si se contemplan en el tratamiento fluencias energéticas de fotones heterogéneas (tratamiento real A frente a los tratamientos reales B y C).

Es por ello, que distinguimos tres factores que agravan las desviaciones dosimétricas encontradas en el TPS respecto a las medidas experimentales: la orientación del detector, la modulación de fluencias y la presencia de materiales de distinta composición y densidad física. Los dos últimos factores han evidenciado su influencia en los resultados. En tratamientos simples se ha demostrado que el hecho de presentar el detector una disposición coronal (localización A) frente a una axial (casos B y C), implica resultados más divergentes debido a una mayor presencia de inhomogeneidades (si nos fijamos en el diseño del detector) en las trayectorias de las partículas hacia el detector.

La construcción del modelo geométrico del maniquí Norma en GEANT4 se realizó siguiendo todos los detalles característicos de éste, y su validación dosimétrica ha sido demostrada gracias al notable acuerdo con las medidas experimentales. En todos los casos analizados, siguiendo el criterio estándar de verificación de tratamientos de radioterapia, i. e. análisis gamma 3 % - 3 mm, hemos conseguido que más de un 95 % de los puntos contrastados lo superen e inclusive en algunos ejemplos, aumentando la rigidez del criterio, se han conseguido resultados muy satisfactorios. Por lo tanto, validamos geometrías construidas en GEANT4 que llegan a alcanzar un detalle cercano a las decenas de micras, concretamente para la simulación de la capa activa de la película radiocrómica, con el nivel dosimétrico requerido para el tipo de test desarrollado. Es una muestra de las capacidades de la plataforma GEANT4 para generar cualquier tipo de geometría a través de sus clases, y en nuestro caso hacemos referencia a la clase *G4Box*. Junto a ello, en la Tabla 6.2 hemos dispuesto los resultados del análisis gamma 3 % - 3 mm en las diversas localizaciones tratadas para casos simples no desarrollados y tratamientos reales.

Por otra parte, la presentación de las curvas de isodosis por planificación estudiada nos demuestra la sobrestimación/infraestimación de la dosis absorbida por parte de Pinnacle³ en comparación con los datos experimentales y los cálculos GEANT4. Estas curvas ilustran tendencias que pueden resultar significativas en tratamientos reales, debido las implicaciones clínicas que conllevarían en el caso de estar presentes en regiones cercanas a volumen tumoral y órganos sanos.

Tipo tratamiento	A	B	C	Sistema de cálculo
Simple	81,8	96,2	90,4	Pinnacle ³
	96,2	99,7	99,3	GEANT4
Real	83,3	74,2	70,9	Pinnacle ³
	98,0	98,0	95,5	GEANT4

Tabla 6.2: Porcentaje de puntos que satisfacen el criterio 3 %-3 mm en la comparativa gamma entre las distribuciones de dosis calculadas, con GEANT4 y Pinnacle³, y la obtenida experimentalmente con película radiocrómica EBT3.

En resumen, hemos desarrollado una aplicación que permite la simulación de tratamientos de radioterapia de cáncer de pulmón en un maniquí antropomórfico, sobre el cual hemos hecho una adaptación que contempla la presencia de medios heterogéneos. En el proceso de modelado de la geometría del maniquí fijamos los parámetros que definen dicho proceso y, tras la simulación, obtenemos un fichero TIFF de 48 bits con los datos dosimétricos resultantes. La concordancia con las medidas experimentales ha sido muy alta y la incertidumbre dosimétrica local (1σ) ha estado por debajo del 1 % en zonas del máximo de dosis. Es por ello, que el código creado nos permite obtener resultados con una alta exactitud dosimétrica manteniendo niveles de incertidumbre por debajo del 3 %. No obstante, debemos avanzar hacia situaciones de cálculo idénticas a las existentes en el TPS, por lo que la inclusión de geometrías voxelizadas en el cálculo MC y su validación dosimétrica nos acercaría a la verificación de tratamientos de paciente, al poder contar con las características anatómicas particulares en las simulaciones GEANT4.

Parte III

Evaluación dosimétrica MC vs TPS de tratamientos de radioterapia en geometrías voxelizadas

Capítulo 7

Herramienta universal GEANT4 para la simulación de geometrías voxelizadas a partir de ficheros DICOM

RESUMEN: Hemos creado e implementado en el código GEANT4 para la simulación del linac Siemens Oncor Impression Plus una herramienta de carácter universal y versátil para la creación de geometría voxelizadas, a partir de la lectura de ficheros DICOM procedentes de un estudio CT de imagen. Nuestra idea es ahondar en la dependencia en términos de exactitud dosimétrica y tiempo de computación de parámetros clave propios del proceso de voxelización. Para ello, hemos usado un maniquí antropomórfico con materiales de distinta densidad, a fin de asegurar unas condiciones de heterogeneidad determinadas, y hemos validado los cálculos MC en geometrías voxelizadas frente a los resultados obtenidos experimentalmente. Además, una comparativa entre dichos cálculos y los obtenidos con el método geométrico intrínseco (descrito en el capítulo 6) fue efectuado para evaluar los límites dosimétricos de la aplicación desarrollada.

ABSTRACT: We have created and implemented a universal and versatile tool for the voxelized geometries creation, through CT scan DICOM files reading, in our GEANT4 code for the simulation of the Siemens Oncor Impression Plus linac. Our task is to delve into the dependence of key parameters exclusive of the voxelization process in terms of dosimetric accuracy and computation time. For that purpose, we have used an anthropomorphic phantom with materials of different known physical density (in order to ensure a heterogeneous medium with known properties) and we have validated our MC calculations at

voxelized geometries, comparing them with our experimental results. Moreover, a comparison between these calculations and those obtained with the geometric intrinsic method (described in chapter 6) was done to assess the dosimetric limits of our developed application.

7.1. Fundamentos y descripción de la clase

El protocolo DICOM(National Electrical Manufacturers Association (NEMA), 2003) se considera el estándar en los procesos de intercambio de información entre personal clínico e instalaciones operativas. En el caso que nos ocupa para radioterapia, las imágenes DICOM son obtenidas del estudio CT del paciente y serán empleadas en el TPS, a fin de proporcionar la información morfológica requerida en la planificación del tratamiento. Por lo tanto, es obligatorio trasladar esta información en los cálculos dosimétricos que llevemos a cabo en nuestras simulaciones MC. Según hemos podido constatar existen plataformas basadas en GEANT4 como GAMOS (Arce et al., 2011), GATE (Santin et al., 2013; Jan et al., 2011), PTSIM (Aso et al., 2010; Akagi et al., 2011) y TOPAS (Akagi et al., 2011; Perl et al., 2011) que han desarrollado e implementado sus propios códigos para proceder con la construcción de la geometría paciente.

Mejoras en la implementación de este tipo de geometrías complejas, según estudios de diferentes grupos de investigación, han sido llevadas a cabo a fin de optimizar el cálculo de la dosis absorbida. Encontramos aplicaciones orientadas hacia una reducción de los tiempos de computación, basadas en modificaciones del código fuente GEANT4 (Jiang y Paganetti, 2004) y que realizan una asignación dinámica de densidad física, o clases originales que presentan ciertas mejoras en comparación con las ya existentes en el momento de desarrollo. Acerca del segundo tipo de aplicaciones, resaltamos el uso de algoritmos de compresión de vóxeles, basados en agrupación de elementos con características similares, capaces de reducir el número de vóxeles necesarios para reproducir los volúmenes a estudiar sin pérdidas significativas en el cálculo de dosis (Hubert-Tremblay et al., 2006). Otro ejemplo es el uso de una segmentación adaptada al volumen que se quiere modelar con una rutina para determinar las distancias entre puntos, permitiendo eliminar las fronteras entre materiales idénticos, lo cual reduce el tiempo de computación, y sin modificar el algoritmo de transporte de partículas (Sarrut y Guigues, 2008). Nuevas clases (Arce et al., 2008; Schümann et al., 2012) basadas en el método de navegación presentado por Jiang y Paganetti (2004) exponen mejoras en cuanto a un menor uso de memoria y una disminución considerable de los tiempos de cálculo, frente a los métodos convencionales de segmentación vóxel a vóxel encontrando reducciones en tiempos de computación de hasta un 27 %, manteniendo la

misma cantidad de memoria a usar en las simulaciones MC. Una comparativa entre códigos de propósito general fue efectuada por Xiao et al. (2010) con el propósito de ilustrar resultados para geometrías voxelizadas con diferentes plataformas de simulación MC. También destacamos la inclusión de modelos híbridos que comprenden voxelización y algoritmos analíticos para modelar los elementos a simular dentro de investigaciones en el marco de la física médica (Bert et al., 2016).

En nuestro caso hemos desarrollado una clase para GEANT4, denominada *DPatientConstruction*, que permite una lectura universal de ficheros DICOM, i. e. sin importar el formato de exportación del archivo en sí, gracias a las librerías DCMTK (OFFIS - Institute for Information Technology, 1996). Nuestro objetivo es adaptar e implementar esta herramienta en nuestra aplicación GEANT4 para la simulación del cabezal del linac Siemens Oncor (ver capítulo 4). Se trata pues, de una clase c++ versátil capaz de integrarse en cualquier aplicación GEANT4 mediante las obvias adaptaciones de la propia aplicación. Su campo de trabajo con ficheros DICOM engloba los ficheros DICOM-RTPlan y DICOM-RTDose, los cuales almacenan información relativa al tratamiento de radioterapia y a las matrices de dosis exportadas del TPS, respectivamente. De esta forma, tenemos una herramienta con una considerable utilidad para la verificación de tratamientos de radioterapia.

En cuanto al proceso de voxelización, llevado a cabo por la herramienta presentada en este capítulo, todos los parámetros pueden ser establecidos por el usuario, lo que permite saber el impacto de cada uno de ellos en el cálculo de la dosis absorbida y en el tiempo de computación. Por lo tanto, nuestro premisa es adquirir la información asociada a la geometría del paciente y alcanzar el mejor balance entre el detalle anatómico y la velocidad de cálculo. A fin de ahondar en este objetivo, hemos efectuado una comparativa entre las distribuciones de dosis calculada y medida en el maniquí antropomórfico, presentado en el capítulo 6, el cual presenta regiones entre las cuales existe un alto gradiente de densidad. El fundamento de esta configuración reside, principalmente, en la comprobación de la bondad del modelo geométrico GEANT4 así como tener una cierta complejidad conocida en los materiales usados en esta evaluación.

7.2. Desarrollo de la aplicación

Partiendo del ejemplo DICOM disponible en la documentación de la plataforma GEANT4 versión 10.01.p01 (`/examples/extended/medical/DICOM`), hemos realizado una serie de modificaciones en el código para conseguir una herramienta más compacta, flexible y versátil. Como resultado de estas variaciones hemos creado la clase *DPatientConstruction* como elemento principal para la creación de geometrías voxelizadas en las simulaciones

MC, a partir de la lectura de ficheros DICOM. Esta clase se encuentra integrada en el código de la aplicación del cabezal del linac Siemens Oncor (capítulo 4), gracias a una serie de modificaciones efectuadas en la clase *DetectorConstruction* de dicha aplicación. Para poder establecer una comunicación por medio de comandos con la aplicación Siemens Oncor, en lo referente al proceso de creación de la geometría con *DPatientConstruction*, hemos generado la clase *DPatientConstructionMessenger*.

Por otra parte, se han efectuado ligeras modificaciones en las clases encargadas del proceso de navegación de vóxeles, que será descrito más adelante, dando lugar a las clases *DNestedParameterisation* y *DRegularParameterisation* presentadas como las opciones disponibles para la navegación de vóxeles en la aplicación Siemens Oncor. Finalmente, en el proceso de producción del output hemos desarrollado la clase *DicomPrinter* que hace uso de un programa externo (*sumDicomMaps*), para la suma de todas las simulaciones desarrolladas en el clúster de computación. Un esquema resumido de las características principales de la aplicación Siemens Oncor con esta nueva herramienta lo encontramos en la Fig. 7.1, donde podemos observar que partiendo de la lectura de los ficheros DICOM de imagen exportados del TPS, producimos la geometría tras la lectura de la información de entrada por medio de la la clase *DPatientConstruction*. Es necesario mencionar que para efectuar esta voxelización conforme a nuestros requerimientos, debemos definir los parámetros concernientes a dicho proceso en un fichero de entrada **mac* que será leído por nuestra aplicación Siemens Oncor. Como resultado de nuestros cálculos MC, en los volúmenes geométricos generados, tenemos un fichero *.3ddose* con la información dosimétrica.

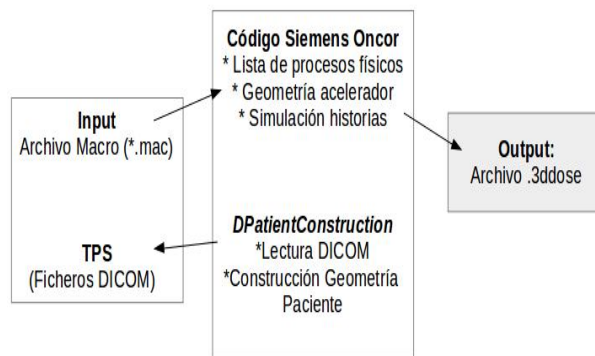


Figura 7.1: . Esquema del código global Siemens Oncor mostrando los items requeridos para la generación de un fichero de dosis absorbida en formato *.3ddose*. Las flechas indican la relación entre los elementos expuestos, i. e. la clase *DPatientConstruction* hace uso de los ficheros DICOM de imagen exportados del TPS, la aplicación Siemens Oncor que contiene dicha clase hace uso de los parámetros establecidos en el fichero de entrada, para establecer los parámetros del procesos de voxelización gobernado por *DPatientConstruction* y como resultado de nuestras simulaciones tenemos un fichero de salida en formato *.3ddose*.

En primer lugar, necesitamos leer cualquier formato DICOM exportable de diferentes TPSs, contando para tal propósito con las librerías DCMTK. Se trata de un código capaz de analizar los datos contenidos en un fichero DICOM, siempre y cuando en el desarrollo de nuestra aplicación, empleando el lenguaje `c++`, hagamos una correcta selección de las cabeceras (ficheros de extensión `.h`) para poder acceder a los métodos que permiten el análisis de la información contenida en los ficheros DICOM de imagen y DICOM-RTPlan. Al margen de este proceso de creación de geometrías voxelizadas, es necesario mencionar que la rutina creada lee y almacena los datos relativos a cada campo de radiación perteneciente al tratamiento de un paciente, almacenados en el fichero DICOM-RTPlan, i. e. ángulo de gantry, colimador, aperturas de colimadores, peso relativo en el tratamiento, MUs, coordenadas del isocentro, etc.

A continuación, almacenamos en un fichero ASCII (*meta.data*) aspectos de las matrices de imagen del estudio como el número de filas, el número de columnas, el tamaño de píxel, etc. Por otro lado, creamos un fichero ASCII (*nombre-fichero-DICOM.data*) por archivo DICOM de imagen donde guardaremos los valores de píxel expresados en HU (*Hounsfield Unit*). Éstos representan el coeficiente de atenuación (relativo al coeficiente de atenuación del agua) de un material en el caso de maniquí, o tejido para el caso del cuerpo humano, que ha sido irradiado. Como sabemos, es factible generar una relación entre el valor de píxel y la composición del tejido o material (Schneider et al., 2000), con lo cual gracias a esta primera etapa hemos obtenido todos los elementos requeridos para construir la geometría de interés.

Otra característica exclusiva que cabe destacar de nuestra herramienta es la posibilidad de eliminar la mesa del equipo CT de las imágenes del estudio, para así conseguir condiciones de cálculo similares a las del TPS. Esta prestación afecta la exactitud de los resultados en el cálculo dosimétrico, al igual que el valor de compresión de píxel. La compresión es el proceso agrupación de píxeles con un valor que debe ser múltiplo de las dimensiones de la matriz de píxeles, dando un píxel resultante cuyo magnitud es el promedio los píxeles agrupados y sus dimensiones la suma de las pertenecientes a cada componente de la agrupación. En nuestro caso, para una matriz de imágenes DICOM de dimensiones 512×512 y tamaño de píxel $1 \times 1 \text{ mm}^2$ la compresión puede comprender valores que son potencia de 2, por ejemplo al hacer una compresión 4 reducimos las dimensiones de la matriz original a 128×128 y el tamaño de píxel pasa a ser $4 \times 4 \text{ mm}^2$. Por otro lado, esta magnitud compromete la velocidad de cálculo de manera que a menor compresión mayor tiempo de cálculo.

El modo de navegación de vóxeles también está relacionado con el tiempo de cálculo. En concreto, GEANT4 permite escoger varios algoritmos para llevar a cabo dicho proceso, existiendo diversos estudios que han comparado

la eficiencia de cada uno de ellos (Sarrut y Guigues, 2008; Schümann et al., 2012). La parametrización (Jiang y Paganetti, 2004), un método que reduce el uso de memoria en la simulación MC y que es exclusivo de GEANT4, se encuentra disponible en nuestra aplicación siendo posible elegir entre dos opciones para la construcción del modelo geométrico del paciente, que concretamente son *DNestedParameterisation* y *DRegularParameterisation* que derivan de las clases *G4VNestedParameterisation* y *G4PhantomParameterisation*, descritas en Schümann et al. (2012).

Respecto a la interfaz gráfica usada en la visualización de volúmenes, que en nuestro caso hemos usado OpenGL complementado por las librerías Qt (Qt Company, 1997), podemos emplear diversos mapas de colores de manera que los volúmenes modelados en GEANT4 aparezcan caracterizados de forma específica. El fichero de dosis a la salida sigue el formato *.3ddose*, propiciando una comparativa con los resultados dosimétricos calculados con el código DOSXYZnrc (Walters et al., 2009). Es muy importante mencionar que todas estas prestaciones se establecen a través de comandos, de manera que podemos fijar un valor determinado para los parámetros descritos anteriormente en un fichero de texto editable.

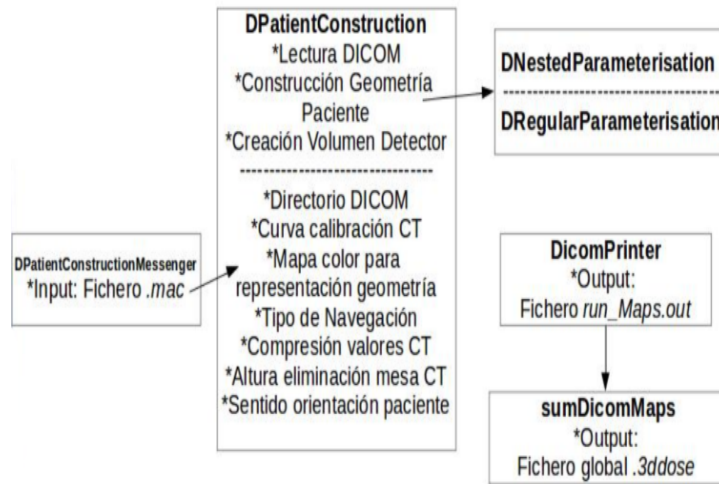


Figura 7.2: . Esquema de la clase *DPatientConstruction* para la creación del modelo geométrico voxelizado del maniquí en GEANT4, a partir de la lectura de los ficheros de imagen DICOM exportados del TPS. Junto a esta clase principal para la voxelización de geometrías de interés, encontramos la clase *DPatientConstructionMessenger* necesaria para la comunicación por comandos con *DPatientConstruction* a través de un fichero de entrada macro *.mac*. Por otro lado, *DPatientConstruction* puede hacer uso de *DNestedParameterisation* o *DRegularParameterisation* para la navegación de vóxeles, y de la clase *DicomPrinter* para la generación del fichero *.3ddose* de salida.

En la Fig. 7.2 observamos un análisis en profundidad de la clase *DPatientConstruction* como vector principal del proceso de voxelización. El establecimiento de los parámetros principales, que marcan dicho proceso, es

factible gracias al archivo de entrada editable *.mac* que presenta una serie de comandos definidos en la clase *DPatientConstructionMessenger*. Por otro lado, para la navegación de vóxeles la clase *DPatientConstruction* hace uso de la clase *DNestedParameterisation* o *DRegularParameterisation*, según el usuario haya elegido un modo u otro en el archivo *.mac*. Los parámetros, junto a sus respectivos comandos para su establecimiento en la simulación MC, que definen la construcción del modelo geométrico basado en los ficheros de imagen DICOM son los siguientes:

- **Directorio DICOM (/DicomPatient/ImagesDirectory):** Contiene los ficheros ASCII con los valores de píxel de cada imagen del estudio CT, (*nombre-fichero-DICOM.data*), además del fichero con la información global de dicho estudio (*meta.data*).
- **Curva Calibración CT (/DicomPatient/FCalibration):** Definida para el equipo CT Toshiba XVision/EX presente en el HUVM, permite establecer una correspondencia entre densidad física y valor de píxel en HU. La obtención de esta curva se realizó siguiendo el procedimiento descrito en (Schneider et al., 1995) utilizando el maniquí estequiométrico CIRS 062M. Los materiales incluidos son los existentes en el maniquí y sus respectivas composiciones fueron precisadas según especificaciones del fabricante.
- **Mapa para Representación Gráfica (/DicomPatient/FMapColour):** Empleado para otorgar un aspecto gráfico concreto a los volúmenes a representar en OpenGL.
- **Navegación Vóxel (/DicomPatient/Navigation):** Permite elegir entre las dos opciones de navegación de vóxel mencionadas, i. e. *G4VNestedParameterisation* y *G4PhantomParameterisation*, según las clases *DNestedParameterisation* y *DRegularParameterisation* respectivamente.
- **Compresión Valores CT (/DicomPatient/compression):** Establecemos la compresión de valores píxel en un valor potencia de 2 a partir de las dimensiones iniciales del fichero de imagen, i. e. 512×512 píxeles.
- **Altura Eliminación Mesa CT (/DicomPatient/HeightLimit):** Definimos la altura, según el sistema de coordenadas DICOM, por debajo de la cual eliminamos toda la información de píxel existente en las imágenes. De esta forma, excluimos del cálculo dosimétrico la mesa del equipo CT, a fin de situarnos en el mismo contorno geométrico que el TPS. En sustitución de dicho tablero generaremos, con la clase *G4Box*, la mesa del acelerador Siemens Oncor Plus Impression siguiendo las especificaciones del fabricante.

- **Sentido Orientación Paciente (/DicomPatient/FOrientation):** Para disponer el paciente según una orientación cabeza-pies o pies-cabeza.
- **Coordenadas del Isocentro (/DicomPatient/XIso /DicomPatient/YIso /DicomPatient/ZIso):** Introducimos las coordenadas del isocentro de radiación perteneciente a la planificación del tratamiento asociada a las imágenes DICOM empleadas en la construcción de las geometrías voxelizadas. Éstas coordenadas se extraen del fichero DICOM-RTPlan exportado del TPS, el cual contempla toda la información de interés de la planificación de un tratamiento de radioterapia.
- **Geometría Maniquí / Paciente (/DicomPatient/NormaTest):** Definimos si la geometría a construir procede de imágenes DICOM de un estudio CT efectuado sobre maniquí o paciente.

Tras la finalización de los cálculos en GEANT4, por medio de la clase *DicomPrinter* tendremos un fichero de texto con los valores de dosis registrados por vóxel en cada uno de los trabajos MC simulados. Finalmente, mediante una rutina externa a nuestra aplicación GEANT4, *sumDicomMaps*, todas las contribuciones de los cálculos paralelos, efectuados en el clúster, serán sumados en un fichero final en formato *.3ddose*.

Es necesario recalcar que la aplicación desarrollada es el resultado de una notable reducción del código tomado como base (aplicación GEANT4 existente en */examples/extended/medical/DICOM*). Concretamente, esta aplicación base consta de nueve clases para lectura de valores de entrada, construcción de la geometría voxelizada y modos de navegación de vóxeles. En el caso de nuestra aplicación hablamos de cinco clases para las mismas tareas incluyendo, además, la clase encargada de la generación de los ficheros de salida *.3ddose*.

7.3. Evaluación dosimétrica de los cálculos Monte-carlo

Hemos elegido la configuración B (Fig. 7.3) empleada en el maniquí antropomórfico Norma dentro de la comparativa dosimétrica de tratamientos radioterápicos simples efectuada en el capítulo 6. Al igual que explicamos en la subsección 6.2.1, el recorte de película se encuentra dentro de un cubo de 6 cm de arista de madera de balsa con láminas de madera de balsa y polietileno de $4 \times 4 \times 1 \text{ cm}^3$, situándose la película entre las dos láminas de polietileno que empleamos como volumen tumoral. A continuación, utilizando el linac Siemens Oncor Impression Plus irradiamos el detector según cuatro incidencias conformadas a las láminas de polietileno y con una

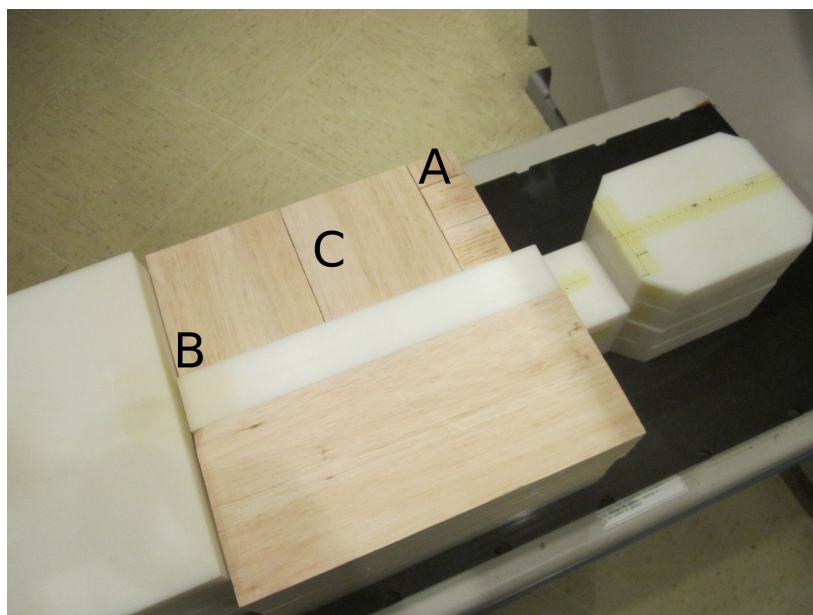


Figura 7.3: Sección del tórax del maniquí Norma (ver capítulo 6) con los bloques de madera de balsa descubiertos. Hemos tomado las imágenes DICOM correspondientes al estudio CT de Norma, con la configuración B, en la construcción de la geometría voxelizada con la clase *DPatientConstruction*.

importancia relativa de cada haz, similar respecto al tratamiento global. Tras ello, escaneamos el recorte de película con el escáner comercial plano Epson 10000 XL efectuando un tratamiento de datos similar al descrito en la sección 5.2.

A la hora de hacer la comparativa con los valores experimentales, nos encontramos con dos estrategias diferentes en cuanto a la construcción del modelo geométrico del maniquí en nuestra aplicación GEANT4. En primer lugar, hemos generado el maniquí antropomórfico siguiendo los detalles de su diseño con rigurosidad mediante el método intrínseco GEANT4, descrito en la sub-subsección 6.6. En segundo lugar, tenemos el modelo geométrico creado a partir de la segmentación de los ficheros DICOM procedentes del estudio CT del maniquí. Nuestro objetivo es comparar la distribución de dosis calculada, con el segundo método descrito, frente a la medida experimentalmente. Dada la alta concordancia (Figs. 7.4-7.5) entre medidas experimentales y valores obtenidos con el método intrínseco para la configuración de maniquí que estamos estudiando, hemos definido dichos valores como referencia a fin de comprobar el grado de exactitud dosimétrica de los cálculos conseguidos con la geometría voxelizada (segundo método citado).

En esta caso, hemos simulado 2×10^{10} eventos con nuestra aplicación Siemens Oncor disponiendo la información geométrica contenida en los ficheros DICOM, correspondientes al estudio CT del maniquí, como elementos

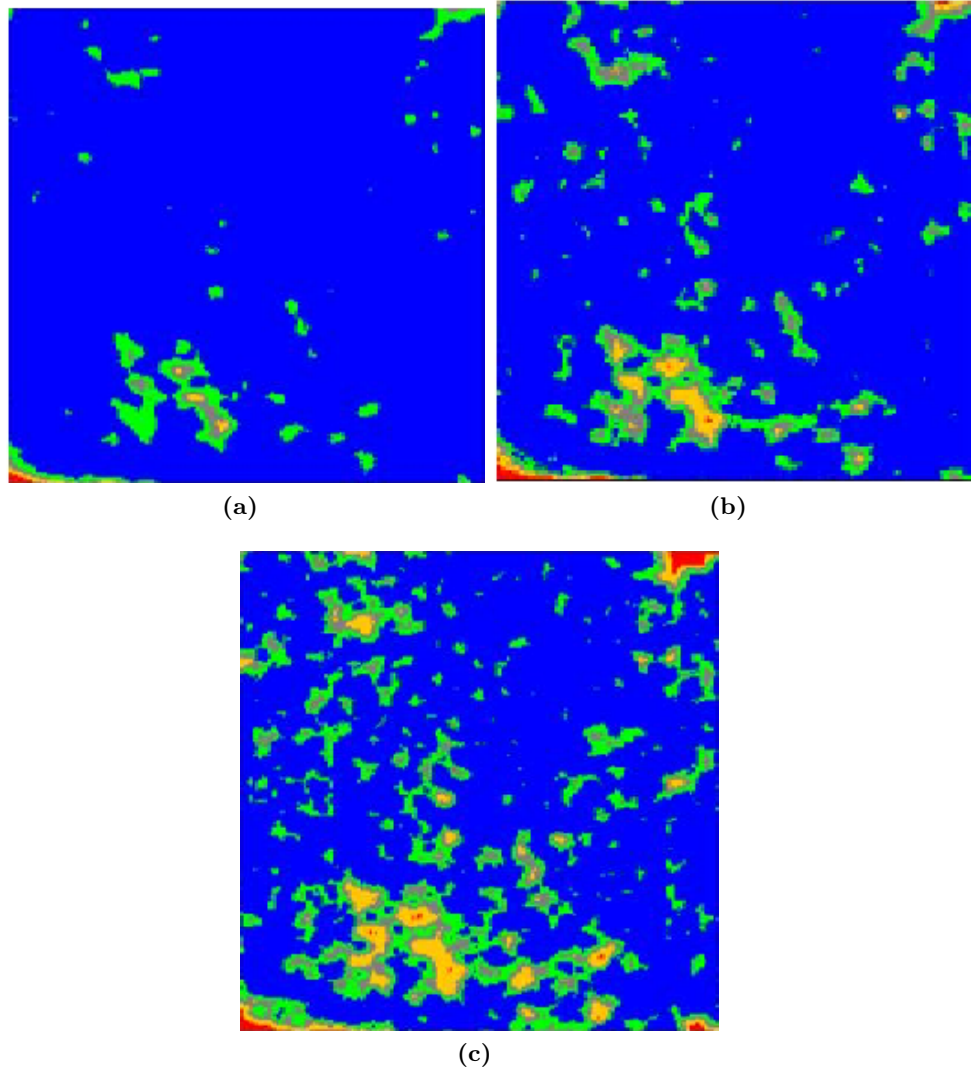


Figura 7.4: Dosis calculadas en GEANT4, con la geometría construida por medio del método intrínseco, comparadas con las obtenidas experimentalmente con EBT3 a través de un análisis gamma con criterio a) 3% - 3 mm, b) 2% - 2 mm y c) 2% - 1 mm. El porcentaje de puntos que satisfacen los límites establecidos fueron de 99,65 %, 98,32 % y 96,37 % respectivamente. La película radiocrómica se posicionó paralela al eje central, para una incidencia de gantry 0 grados, y centrada con respecto al isocentro.

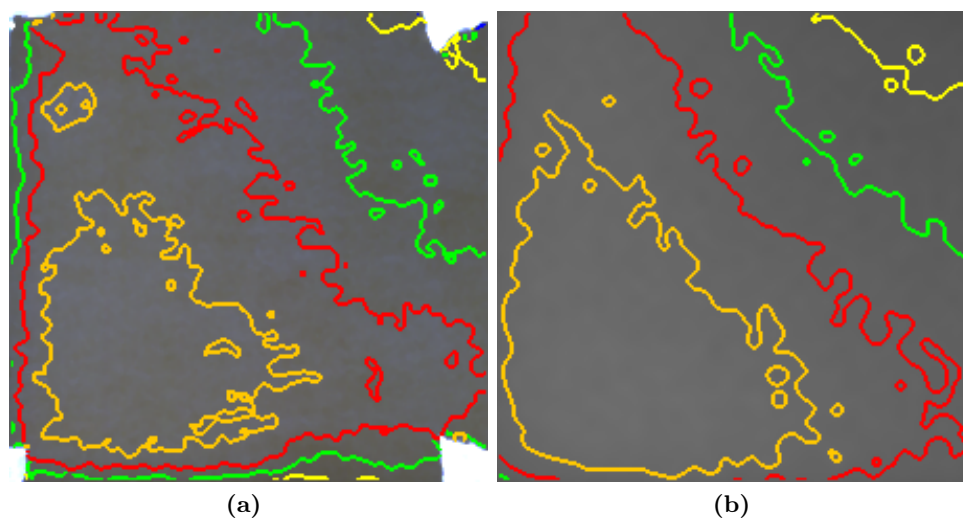


Figura 7.5: Curvas de isodosis referidas a las distribuciones de dosis a) experimental y b) GEANT4 con la geometría construida por medio del método intrínseco. Hemos representado las curvas del 105 % (naranja), 100 % (rojo), 95 % (verde) y 90 % (amarillo) de dosis normalizadas a 2 Gy. El detector se dispuso en la configuración B.

volumétricos sobre los cuales calculamos la dosis absorbida. La estrategia seguida con las simulaciones MC es idéntica a la descrita en la sección 4.1 con la salvedad de establecer factores de reciclaje de 25 y 100 en las fases segunda y tercera respectivamente. La incertidumbre relativa local (1σ) en la zona del máximo de dosis fue del 0,21 %.

Para poder llevar a cabo la visualización de los cálculos dosimétricos en la geometría construida, independientemente del método empleado, hemos usado el MCTP (*Monte Carlo Treatment Planning*) CARMEN (Ureba et al., 2014; Baeza et al., 2015), producido por el Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla. Se trata de un sistema MC de verificación y planificación de tratamientos desarrollado en el código BEAMnrc para la simulación del linac y DOSXYZnrc para la dosimetría en la geometría voxelizada. Mediante un entorno gráfico basado en Matlab (MathWorks, Natick, MA) (MATLAB, 2008) se consigue representar las imágenes procedentes del estudio CT del maniquí, y en superposición a ellas, la distribución de dosis calculada o medida experimentalmente. Para el caso que nos ocupa, en la Fig. 7.6 hemos dispuesto los ficheros DICOM del estudio de imagen del maniquí en CARMEN, sobre los cuales hemos añadido la distribución de dosis calculada en GEANT4 empleando geometrías voxelizadas con un factor de compresión 1.

La interfaz CARMEN permite, entre otros aspectos, efectuar análisis gamma (Low et al., 1998) (mirar sección 6.1) entre distribuciones de dosis

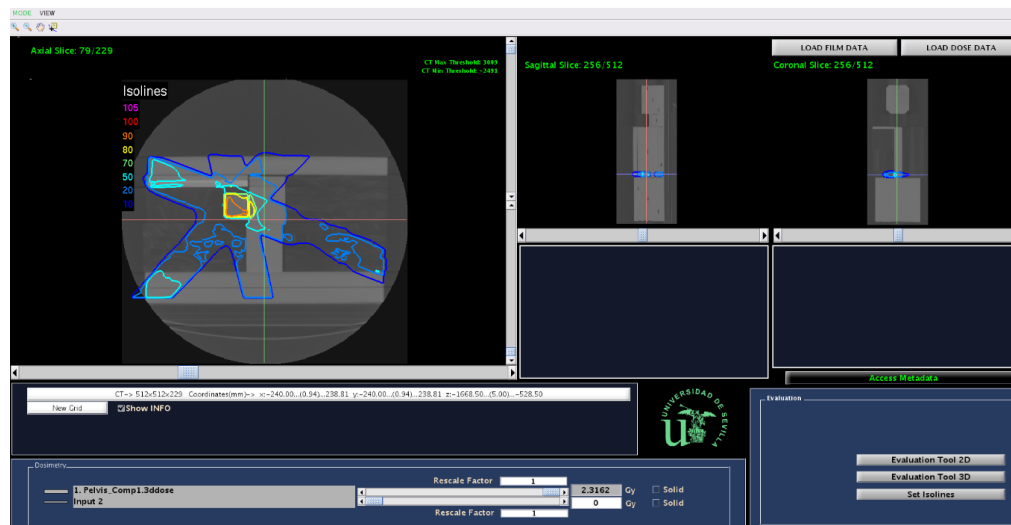


Figura 7.6: Representación gráfica en CARMEN de la distribución de dosis calculada en GEANT4 para la geometría voxelizada del maniquí, generada con nuestra implementación DICOM. Hemos superpuesto los cálculos de dosis absorbida sobre las imágenes del estudio CT del maniquí.

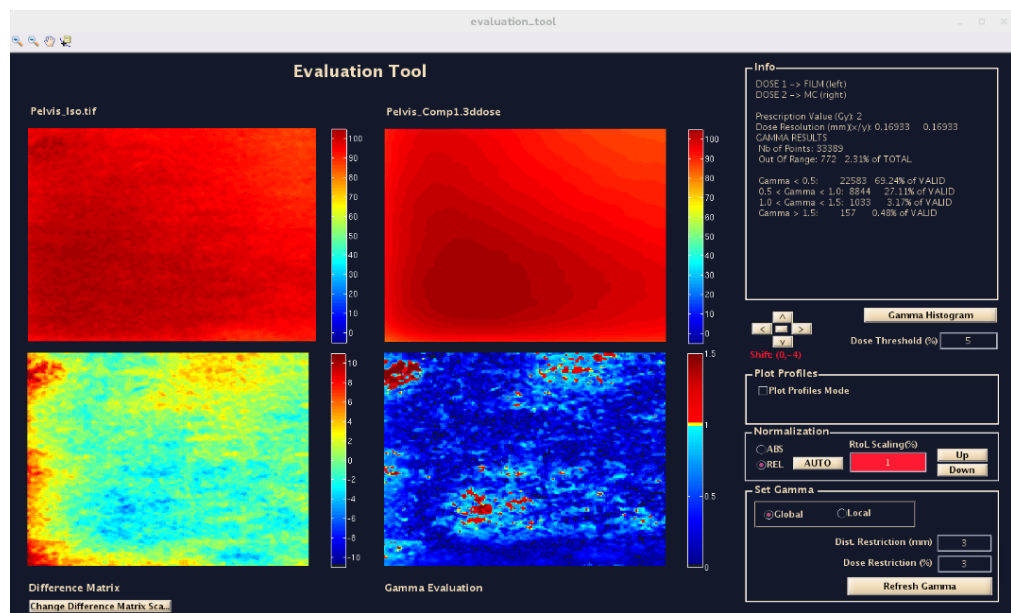


Figura 7.7: Comparativa gamma 3%-3 mm (recuadro inferior derecha) obtenida en CARMEN para la distribución de dosis calculada con GEANT4 (recuadro superior derecha) frente a la medida experimentalmente con película radiocrómica (recuadro superior izquierda). Un 96,34% de puntos superaron el criterio gamma definido. También se muestran las diferencias entre ambas distribuciones de dosis (recuadro inferior izquierda).

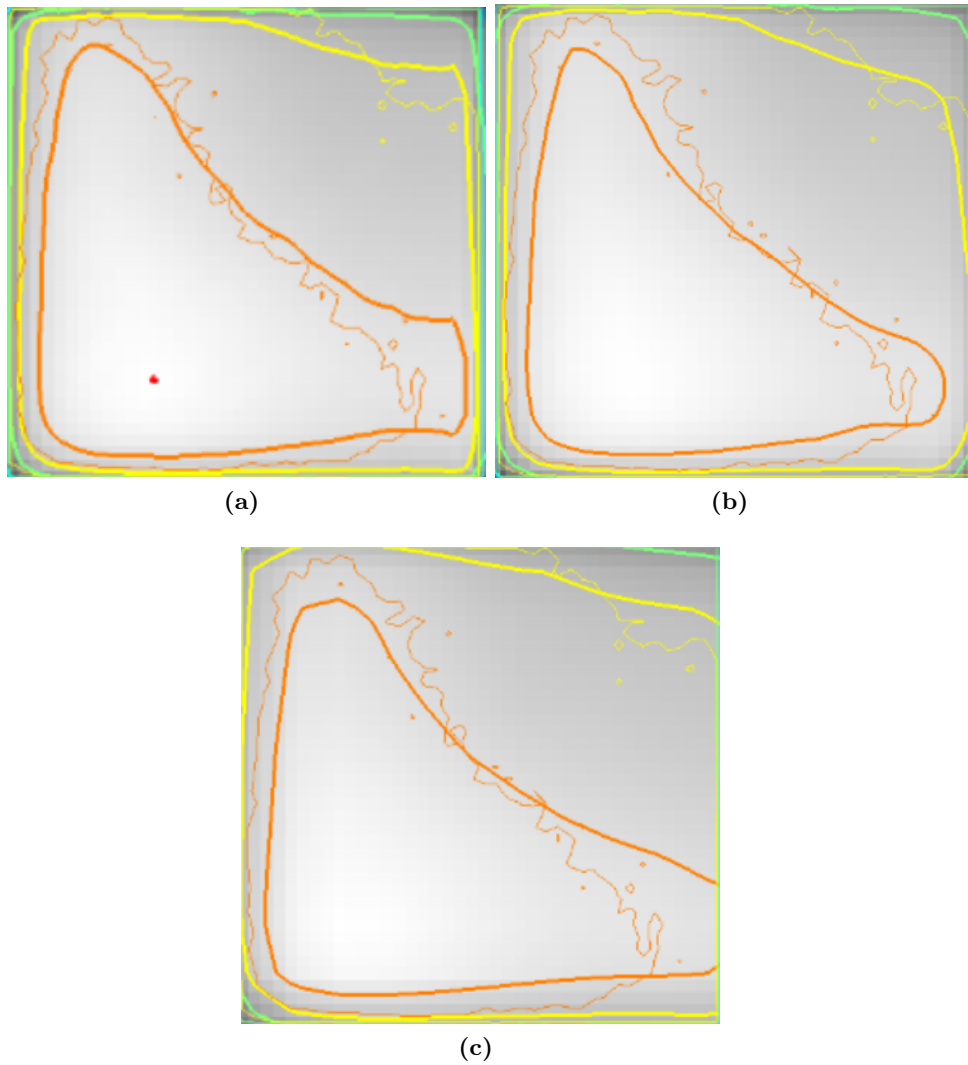
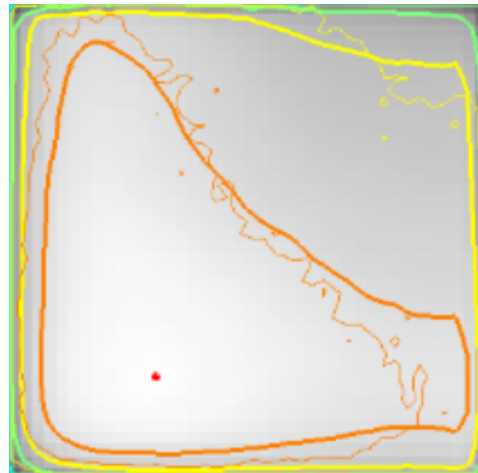
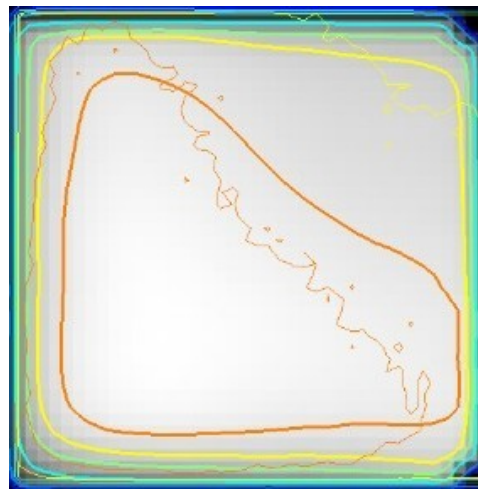


Figura 7.8: Dosis calculadas en GEANT4 en el maniquí voxelizado (línea gruesa) para compresión de píxeles de a) 1, b) 2 y c) 4 contrapuesta con la calculada para la geometría generada a través del método intrínseco (línea delgada). Hemos representado las isodosis, respecto al máximo de dosis, del 100 % (rojo), 90 % (naranja), 80 % (amarillo), 70 % (verde) y 50 % (cyan).



(a)



(b)

Figura 7.9: Dosis calculadas con geometrías voxelizadas a) en GEANT4 y b) en el TPS Pinnacle³ (líneas gruesas) comparadas con la calculada en la geometría generada a través del método intrínseco (línea delgada). Hemos representado las isodosis, respecto al máximo de dosis, del 100 % (rojo), 90 % (naranja), 80 % (amarillo), 70 % (verde) y 50 % (cyan).

para así comprobar el grado de similitud dosimétrico-espacial entre ellas. Para un criterio de 3% - 3 mm hemos realizado una comparativa de la distribución de dosis calculada, con un factor de compresión de píxel 1, frente a la medida experimentalmente (Fig. 7.7). Encontramos que un 96,34 % de puntos que satisfacen los criterios de limitación espacial (3 mm) y dosimétrico (3%) que hemos concretado en nuestro estudio.

Una vez validada la voxelización del maniquí, debemos contrastar las distribuciones de dosis obtenidas en GEANT4 con el método intrínseco frente a las reproducidas con geometrías voxelizadas. Para ello, partimos del resultado conseguido con GEANT4 (Figs. 7.4-7.5), con esta configuración del maniquí, y lo compararemos con cálculos reproducidos según distintas magnitudes de compresión de píxeles.

En la Fig. 7.8 apreciamos la evolución de la distribución de dosis (línea gruesa) calculada en geometrías voxelizadas frente a la obtenida (línea fina) con la geometría creada según el método intrínseco, para valores de compresión de 1, 2 y 4. Junto a ello, y a fin de evaluar la relación exactitud frente al coste de tiempo, en la Tabla 7.1 hemos detallado los tiempos de cálculo, según la compresión descrita en el cálculo, para una simulación MC de una de las incidencias tratadas.

Un último aspecto relevante en este estudio reside en el modo de navegación escogido. Dosimétricamente no hemos visto grandes diferencias entre los modos analizados, aunque sí existe un notable diferencia en los tiempos de computación. Concretamente, hemos detectado un incremento de tiempo del 45 % al usar la clase *DNestedParameterisation* frente a *DRegularParameterisation*.

Finalmente, y a modo de ilustrar las ventajas en términos de precisión y exactitud espacial-dosimétrica del cálculo MC con GEANT4 frente a los del TPS, hemos representado gráficamente en CARMEN las curvas de isodosis correspondientes a las distribuciones de dosis GEANT4 y TPS Pinnacle³ frente a la calculada en GEANT4 con las clases geométricas propias (Fig. 7.9). Es necesario indicar que en el TPS se estableció una resolución de cálculo de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ y se empleó la opción más exacta del algoritmo de cálculo.

Valor de compresión	1	2	4
Tiempo	152m 46s	93m 44s	74m 18s

Tabla 7.1: Tiempo de computación global en GEANT4 para diferentes valores de compresión de píxel.

7.4. Discusión y conclusiones

Los valores calculados con GEANT4 tras culminar la voxelización del maniquí arrojan una precisión y exactitud espacial-dosimétrica, que se encuentran dentro de los límites habituales en los procesos de verificación de tratamientos de radioterapia. Esta afirmación se basa en el alto porcentaje de puntos que cumplen la comparativa gamma de 3 %-3mm efectuada, así como la concordancia con la solución obtenida en el capítulo 6 para la configuración de elementos que hemos estudiado. Además, a menor compresión de píxel la distribución de dosis calculada se asemeja a la obtenida con el metodo intrínseco. Por tanto, esta magnitud juega un papel importante a la hora de determinar la exactitud que precisamos en el cálculo, pero también influye notablemente en el tiempo de computación requerido, como hemos observado en la Tabla 7.1.

En lo referente a los modos de navegación, destacamos el mayor tiempo de cálculo necesario para la clase *DNestedParameterisation*, lo cual evidencia las ventajas de emplear la clase *DRegularParameterisation* a fin de optimizar las simulaciones MC. Por tanto, para medios heterogéneos como el examinado (e incluso casos más complejos) se requiere de una compresión igual a 1 y una navegación de vóxeles basada en la clase *G4PhantomParameterisation*.

En este capítulo, hemos validado dosimétricamente una herramienta que permite incluir en aplicaciones GEANT4 geometrías obtenidas a partir de estudios de imagen médica. Es decir, hemos creado la base para la inclusión del paciente en nuestros estudios MC. De esta forma, implementamos completamente en nuestra aplicación Siemens Oncor todos los elementos clave para llevar a cabo la verificación MC de un tratamiento de radioterapia, y así comenzar la evaluación de las desviaciones dosimétricas, respecto a los cálculos en el TPS, observadas en paciente y sus posibles implicaciones clínicas. Por otra parte, su carácter versátil facilita su adaptación a cualquier aplicación desarrollada en GEANT4, efectuando una serie de modificaciones en la clase *DetectorConstruction* de dicha plataforma. Para culminar, recordamos la capacidad de lectura de cualquier formato DICOM con nuestra herramienta, gracias a la implementación de las librerías DCMTK, otorgándole un carácter ampliamente universal.

En cuanto a otros parámetros que son clave para la definición de la geometría voxelizada, con respecto al factor de compresión de píxel hemos encontrado como mejor opción la no compresión de las matrices de imagen. Pese a que esto supone un mayor tiempo de cálculo y memoria disponible, esta opción permite obtener valores de dosis acordes con los requerimientos espacio-dosimétricos según American Association of Physicists in Medicine (2004). En lo que respecta al modo de navegación, sólo hemos hallado cambios en los tiempos de computación sin observar discrepancias dosimétricas significativas. Finalmente, las divergencias apreciadas en la Fig. 7.9 nos

indican que nuestra herramienta es capaz de generar una solución más exacta y precisa que la conseguida a través del TPS. Este hecho justifica que se verifique también con GEANT4 los cálculos de TPS en tratamientos clínicos reales para pacientes, los cuales presentan áreas de tratamiento con un alto grado de heterogeneidad, y hace énfasis en las capacidades de la plataforma GEANT4 y su validez dentro del marco de la física médica.

Capítulo 8

Determinación de las desviaciones dosimétricas del TPS en tratamientos de radioterapia de cáncer de pulmón

RESUMEN: Nuestro objetivo en este capítulo es efectuar verificaciones de tratamientos de radioterapia de pacientes con cáncer de pulmón, con el código GEANT4, a través de nuestra aplicación Siemens Oncor. Se han analizado tres casos clínicos de cáncer de pulmón con un esquema de fraccionamiento convencional (2 Gy/fracción), diferenciados por el tamaño y localización tumoral, evaluando las distribuciones de dosis calculadas con GEANT4 y TPS en paciente y los histogramas dosis-volumen asociados a ambas distribuciones. También, se ha efectuado una comparativa gamma 3 %-3 mm entre dichas distribuciones de dosis por cada caso clínico en particular. Como parámetros clave en la distribuciones de dosis se han comparado los índices CI (*Conformity Index*) y HI (*Homogeneity Index*) entre los cálculos con GEANT4 y los del TPS en cada tratamiento. Junto a ello, se han estimado las variaciones de la TCP (*Tumor Control Probability*) en función de las heterogeneidades asociadas a las distribuciones de dosis calculadas con GEANT4 y TPS, empleando el modelo lineal-cuadrático con una relación $\frac{\alpha}{\beta}$ de 10 Gy y densidad de células tumorales ρ de 10^7 células/cm³. Se han obtenido variaciones de la TCP cercanas al 4 % conformes a los valores de CI y HI obtenidos por caso clínico. Por otro lado, se han observado principalmente sobrestimaciones o infraestimaciones, según el caso clínico, del valor de dosis absorbida en el volumen tumoral, lo

cual evidencia la individualidad en el comportamiento de los cálculos obtenidos con el método MC. Además, las distribuciones de dosis calculadas con GEANT4 han sido más heterogéneas. A la vista de estos resultados, nuestra aplicación Siemens Oncor permite llevar a cabo la evaluación dosimétrica y radiobiológica de tratamientos de radioterapia para casos clínicos reales, lo que implica la conformación de un sistema MC de verificación dosimétrica.

ABSTRACT: In this chapter our task is to perform verification of treatment plans of lung cancer patients with the GEANT4 code using our Siemens Oncor application. Three clinical lung cancer cases with a normal fractionation scheme (2 Gy/fraction) have been analysed. These cases are distinguished by their tumoral size and localization. An evaluation of the dose distributions in patient calculated with GEANT4 and TPS and dose-volume histograms associated to both dose distributions has been done in every single treatment. Furthermore a gamma analysis 3%-3 mm has been done and we have compared CI and HI index, which are dose distribution key parameters, between GEANT4 and TPS calculations for each clinical case. Moreover we have estimated TCP variations due to heterogeneties associated to calculated dose distributions with GEANT4 and TPS. Lineal-quadratic model has been used for this purpose with a $\frac{\alpha}{\beta}$ ratio f 10 Gy and a ρ tumoral cell density of 10^7 cells/cm³. TCP variations close to 4% have been obtained which are agree with are in agreement with the CI and HI values calculated in each clinical case. On the other hand, we have detected overestimation or underestimation, depending on the particular treatment, of dose values in tumoral volume which evidences the individual behaivour of the calculations achieved with MC method. Furthermore, GEANT4 calculated dose distributions are more heterogeneous. In view of this outcome, our Siemens Oncor application allows to obtain a radiobiologic and dosimetric evaluation of radiotherapy treatment plans for real clinical cases, which implies the constitution of a MC system of dosimetric verification.

8.1. Introducción

En la planificación de un tratamiento de radioterapia partimos de una dosis prescrita en el PTV necesaria para alcanzar una TCP, de tal magnitud que asegure el control de la enfermedad. En el proceso de planificación debemos hallar una solución dosimétrica que además de administrar la dosis prescrita en PTV minimize la dosis en OARs, tomando como valor límite las ligaduras dosis-volumen en órganos sanos basadas en estudios retrospectivos (Marks et al., 2010), de forma que las probabilidades de aparición de toxicidades (cuantificadas según la NTCP) sean lo más bajas posible. El uso de técnicas de intensidad modulada como la IMRT, permiten conformar altas

dosis en volúmen tumoral, minimizando la dosis en OARs; para ello deben establecerse altos gradientes de dosis que deben ser verificados. Por lo tanto, es necesario usar algoritmos de cálculo de dosis con una alta exactitud y una incertidumbre asociada máxima situada entre 2 %-3 % (Fraass et al., 2003), dentro de una incertidumbre global $\leq 5\%$. Estas técnicas llevan asociadas, en general, la presencia de campos de radiación pequeños respecto al rango de electrones puestos en movimiento. En dicho campos no existe, por tanto, equilibrio electrónico lateral e incluso se ocluye parcialmente la fuente de radiación.

Junto a ello, la presencia de heterogeneidades en el cálculo dosimétrico exige métodos capaces de modelar todos los procesos físicos involucrados en el transporte de partículas, a fin de determinar correctamente la distribución de dosis como vimos en el capítulo 6. Los resultados expuestos en dicho capítulo demuestran la capacidad del método MC (en particular del código GEANT4) de cumplir dichos requerimientos, planteándonos su viabilidad en la planificación y/o verificación de casos clínicos reales. En el caso de cáncer de pulmón, y dadas la composición química y baja densidad física del tejido pulmonar, los efectos de desequilibrio electrónico lateral son notables, propiciando que el cálculo de dosis con algoritmos convencionales no sea el más adecuado. Este hecho provoca divergencias dosimétricas notables en el cubrimiento dosimétrico del PTV, homogeneidad de la distribución dosimétrica en el tumor y dosis en OARs, al comparar resultados en pacientes entre diversos algoritmos de cálculo (Vanderstraeten et al., 2006; Hasenbalg et al., 2007; Altman et al., 2012; Ojala et al., 2014; Hardcastle et al., 2016; Disher et al., 2012; Liu et al., 2016; Zvolanek et al., 2017).

Vanderstraeten et al. (2006) efectuaron una evaluación de cálculos dosimétricos en pacientes con cáncer de pulmón llevados a cabo por algoritmos de superposición-convolución y *Pencil Beam*. Se registraron discrepancias máximas superiores al 5 % frente a los valores MC (obtenidos con el código MCDE) según el algoritmo de cálculo y la energía de los haces de fotones. Hasenbalg et al. (2007) obtuvieron desviaciones medias en tumores de pulmón cercanas al 0.4 % efectuando un estudio similar al anterior para algoritmos de superposición-convolución, remarcando que el cubrimiento tumoral y la homogeneidad de la distribución en éste se ve seriamente afecta por la exactitud del algoritmo empleado. En esta misma línea apuntan otros estudios que señalan además una menor dosis en OARs (Altman et al., 2012; Ojala et al., 2014; Hardcastle et al., 2016).

Junto a estos estudios de análisis de algoritmos, otros grupos de investigación han apreciado una notable dependencia de la dosis con la densidad en pulmón. Concretamente, encontramos el trabajo efectuado por Liu et al. (2016) que partiendo de estudios dosimétricos en maniqués heterogéneos, similares a estudios anteriores (Aarup et al., 2009), afirma la necesidad de incluir una tolerancia específica para el material equivalente

a pulmón, en el proceso de obtención de la curva de calibración del CT. Zvolanek et al. (2017) señalan la versatilidad y exactitud del método MC para obtener la dosis en situaciones de cambios de densidad abruptos, habituales en la región del tórax, y movimientos de órganos frente a opciones más comunes, i. e. algoritmos de superposición-convolución y *pencil beam*. Otro de los efectos estudiados es el desequilibrio electrónico lateral (Disher et al., 2012). Si bien se ha apuntado a futuras mejoras terapéuticas según el conocimiento dosimétrico dado a través de los cálculos MC, también se ha tratado las ventajas clínicas del uso de los gradientes de dosis, derivados por la falta de equilibrio electrónico lateral, para tratar tumores de pulmón pequeños (Disher et al., 2013).

Gracias a la exactitud de los cálculos dosimétricos, por medio de simulaciones MC, es factible establecer una relación causa-efecto más certera en células tumorales y sanas, a lo que se añade, según el caso estudiado, la posibilidad de escalamiento de la dosis en tumor. Nuestro objetivo en este capítulo es evaluar tratamientos en pacientes reales con cáncer de pulmón. Para ello, se obtendrán distribuciones de dosis a través de la plataforma GEANT4 y compararlas con las alcanzadas con el TPS Pinnacle³ v9.8 (Philips Medical Systems, Milpitas, CA) existente en el HUVIM, registrando las principales diferencias en valores dosis-volumen para los tejidos evaluados en pacientes de cáncer de pulmón. Tras ello, se valorarán las TCPs de las distribuciones de dosis calculadas en cada paciente con el propósito de esclarecer las cualidades radiobiológicas de las planificaciones de tratamientos analizadas. Hasta la fecha y según nuestro conocimiento, no se han registrado trabajos con GEANT4 que contemplen una evaluación completa de distribuciones de dosis en pacientes, con este tipo de tratamientos, incluyendo distribuciones de dosis superpuestas a las imágenes CT, resúmenes de cada tratamiento por medio de la representación del DVH (*Dose-Volume Histogram*), el análisis gamma (Low et al., 1998) (mirar sección 6.1) entre las distribuciones de dosis calculadas en TPS y GEANT4, y las implicaciones radiobiológicas según los valores de TCP y dosis en OARs hallados. Por tanto, contemplamos una doble finalidad en esta tarea, pues por un lado vamos a verificar la exactitud dosimétrica de la opción rutinaria frente al método MC, a través de la plataforma GEANT4, y en relación a estas discrepancias vamos a determinar el impacto que conllevan en paciente según el control local de la enfermedad.

8.2. Material y Método

8.2.1. Planificaciones de tratamientos estudiadas

Hemos estudiado las planificaciones de tres casos de cáncer de pulmón, y en cada una de las cuales se ha empleado una técnica con fotones concreta, cubriendo así las diversas opciones de tratamiento radioterápico con fotones.

Como ya hemos visto anteriormente, la herramienta fundamental en el cálculo clínico de la distribución de dosis en pacientes es el programa TPS Pinnacle³ v9.8 (Ahnesjö, 1989; Papanikolaou et al., 1993). Para todas las planificaciones de tratamiento hemos establecido una energía de fotones de 6 MV, y se ha usado el algoritmo de cálculo *Collapsed Cone* con un tamaño de vóxel de $2 \times 2 \times 2$ mm³. Además, presentan el mismo esquema de fraccionamiento basado en 33 fracciones (con 2 Gy por fracción) para administrar la dosis prescrita en PTV de 66 Gy.

Paciente	Estadio tumoral	Volumen tumoral (cm ³)	Técnica de tratamiento	Incidencias	Segmentos	MUs
1	IIIB	116,07	IMRT Directa	4	11	301
2	IIIB	347,03	IMRT Inversa	9	34	729
3	IIIA	83,06	3D-CRT	6	6	291

Tabla 8.1: Características generales de las planificaciones de tratamiento estudiadas.

Las diferencias de los tratamientos residen en el estadio del tumor, según los criterios estudiados en la sección 1.1.4, y en la técnica de tratamiento establecida para la administración de la dosis, i. e. 3D-CRT o IMRT inversa o directa. En la Tabla 8.1 observamos las características de cada uno de los casos clínicos verificados, en base a las cualidades mencionadas anteriormente.

Una vez obtenidas las distribuciones de dosis en el TPS por cada caso, procedemos a exportar la información concerniente a cada planificación de tratamiento. Básicamente, necesitamos extraer de Pinnacle³ los ficheros de imagen CT, el archivo DICOM-RTStruct que presenta las distribuciones espaciales de todas las órganos y volúmenes de interés y el fichero DICOM-RTDose con las matrices de dosis calculadas. El contenido anatómico y de volúmenes de interés es la base sobre la que se dispondrán las matrices de dosis calculadas, en el TPS y GEANT4, en el proceso de verificación.

8.2.2. Características de las simulaciones Geant4

Por cada planificación se han simulado 2×10^{10} eventos en la aplicación global Siemens Oncor, empleando la clase *DPatientConstruction* (ver capítulo 7) para poder incluir la anatomía particular de cada paciente en la simulación MC, a través de la segmentación de los ficheros DICOM de imagen pertenecientes al estudio CT. Hemos establecido como elementos de registro de dosis cada vóxel que constituye el volumen del paciente, hemos eliminado la mesa del equipo CT de la geometría paciente, mientras que no hemos efectuado ninguna compresión de valores en las matrices de imagen, tal y como aconsejamos anteriormente. El esquema de simulaciones es idéntico al

expuesto en la sección 4.1 con factores de reciclaje de 25 y 50 en las fases segunda y tercera respectivamente.

Por otra parte, la dosis absorbida ha sido calculada en medio material en base a las recomendaciones de Chetty et al. (2007), y la curva de calibración para la conversión de valores Hounsfield a densidad física fue obtenida siguiendo el procedimiento descrito por Schneider et al. (1995). Dicha curva presenta en su caracterización los siguientes nueve elementos: aire, tejido pulmonar, tejido adiposo, agua, tejido blando, tejido muscular, corazón, huesos de la caja torácica (costillas) y hueso denso. Por lo tanto, se han tenido en cuenta nueve materiales para la segmentación de los ficheros DICOM de imagen y consecuente cálculo de dosis en paciente.

Los resultados obtenidos tras la simulación, como ya vimos en la sección 7.1, son almacenados en formato *.3ddose* lo cual propicia su lectura en el MCTP CARMEN (Ureba et al., 2014; Baeza et al., 2015). Gracias a esta plataforma, podemos visualizar conjuntamente las distribuciones de dosis de Pinnacle³ y GEANT4 en superposición a las estructuras de interés e imágenes-CT, tal y como expusimos en el capítulo anterior. Además de conseguir la visualización gráfica de resultados, exportaremos por cada planificación el DVH, en formato diferencial y acumulativo, con la información dosis-volumen que emplearemos para el cómputo de las siguientes magnitudes:

- $D_{98\%,PTV}$: Dosis absorbida (Gy) en el 98 % del volumen del PTV.
- $D_{50\%,PTV}$: Dosis absorbida (Gy) en el 50 % del volumen del PTV.
- $D_{2\%,PTV}$: Dosis absorbida (Gy) en el 2 % del volumen del PTV.
- $D_{media,PTV}$: Dosis absorbida media (Gy) en PTV.
- $D_{2\%,i}$: Dosis absorbida (Gy) en el 2 % del volumen del órgano serie i .
- $V_{D,i}$: Volumen (%) del órgano i que recibe una dosis D .
- $D_{media,i}$: Dosis media en órgano i .

Las tres primeras magnitudes son empleadas para calcular el HI de la distribución de dosis en PTV, en base a la definición dada en el informe número 83 de la ICRU ICRU (2010):

$$HI = \frac{D_{2\%,PTV} - D_{98\%,PTV}}{D_{50\%,PTV}}. \quad (8.1)$$

Otra de las magnitudes que calcularemos, según la información dosis-volumen existente en los cálculos del TPS y GEANT4, es el CI que presenta la siguiente relación (ICRU, 1999):

$$CI = \frac{V_{D,cuerpo}}{V_{D,PTV}}, \quad (8.2)$$

donde $V_{D,\text{cuerpo}}$ es el volumen del cuerpo que presenta una dosis D . Finalmente, los valores de dosis y volumen en órganos sanos se emplearán para comprobar la superación, o no, de los valores dosis-volumen establecidos como ligaduras en la planificación, y que representan el límite dosimétrico superior por encima del cual existe una probabilidad no despreciable de complicación en tejido sano. En la siguiente subsección se especifican dichos límites según el órgano irradiado.

Finalmente, para hallar todos estos parámetros hemos desarrollado un rutina en MATLAB (MATLAB, 2008) partiendo como información de entrada de los DVHs diferencial y acumulativo por caso clínico.

8.2.3. Aspectos radiobiológicos determinantes

Las curvas de TCP constatadas en estudios con animales presentan una forma sigmoideal (ICRU, 2010), existiendo modelos experimentales generados a través de la observación clínica. No obstante, se han desarrollado modelos analíticos que buscan, mediante formulaciones matemáticas simples, calcular valores que nos permitan obtener una valoración global del proceso en cuestión. De entre los diversos modelos existentes, nos hemos basado en el modelo lineal-cuadrático (Fowler, 1989), con el que podemos incluir de forma sencilla los distintos elementos de los tratamientos estudiados. Según este modelo, la fracción de supervivencia de las células tumorales tras la administración de una dosis D en n fracciones es la siguiente:

$$SF = \exp[-n(\alpha d + \beta d^2)], \quad (8.3)$$

siendo d la dosis por fracción, y α y β parámetros radiobiológicos. No obstante, en un tratamiento real no todo el PTV recibe una dosis uniforme, sino que existe una determinada distribución en ese volumen. Por ello, debemos hacer una distinción en cada uno de los elementos volumétricos V_i que reciben una dosis D_i en el tumor, asumiendo una densidad de células tumorales ρ constante e independencia entre las diferentes partes irradiadas, de manera que la TCP se entiende como la probabilidad de eliminar las células tumorales en todo el volumen y viene expresada por la siguiente ecuación (ICRU, 2010):

$$TCP = \prod_i \exp[-\rho \times V_i \times SF(D_i, d_i)], \quad (8.4)$$

Acerca de las toxicidades en tejido sano, *Marks et al.* (2011) realizaron una revisión y actualización de los resultados presentados por *Emami et al.* (1991) clarificando los valores de tolerancia dosis-volumen en diversos órganos, por encima de los cuales existe una tasa no despreciable de aparición de efectos adversos en tejido sano, y que resumimos en la Tabla 8.2 para los órganos sanos circundantes al cáncer de pulmón.

8.3. Resultados

En esta sección detallaremos los datos extraídos de las simulaciones GEANT4 en cada uno de los tratamientos de cáncer de pulmón evaluados, y los compararemos con los valores de dosis que componen las matrices exportadas del TPS por cada planificación de tratamiento. Para efectuar tal tarea, dispondremos de la interfaz gráfica de CARMEN a través de la cual visualizaremos la distribución espacial de la dosis absorbida según la opción de cálculo, los DVHs y las comparativas gamma entre matrices de dosis en el plano del isocentro.

Caso Clínico 1

En este primer caso clínico, caracterizado por una localización tumoral lateralizada a mediastino y cercana a la región abdominal y tamaño tumoral de $116,07 \text{ cm}^3$, se establecieron cuatro incidencias con once segmentos para una cantidad administrada total de 301 MUs. A raíz de los resultados obtenidos en el DVH acumulativo (Fig. 8.1), observamos como, según los cálculos en GEANT4, el PTV (línea discontinua roja) y el CTV (línea discontinua amarilla), reciben una dosis menor en comparación con los resultados dosimétricos alcanzados con Pinnacle³. Estas menores dosis también se reflejan, aunque en menor medida, en los OARs. Por lo tanto, y

Órgano	Afección	Limitación Dosimétrica	Tasa de Incidencia
Médula Espinal	Mielopatía	$D_{m\acute{a}x} = 50 \text{ Gy}$	0,2 %
		$D_{m\acute{a}x} = 60 \text{ Gy}$	6 %
		$D_{m\acute{a}x} = 69 \text{ Gy}$	50 %
Pulmón	Neumonitis sintomática	$D_{media} = 7 \text{ Gy}$	5 %
		$D_{media} = 13 \text{ Gy}$	10 %
		$D_{media} = 20 \text{ Gy}$	20 %
		$D_{media} = 24 \text{ Gy}$	30 %
		$D_{media} = 27 \text{ Gy}$	40 %
Esófago	Esofagitis grado ≥ 3	$D_{media} < 34 \text{ Gy}$	5 – 20 %
	Esofagitis grado ≥ 2	$V_{35} < 50 \%$	< 30 %
		$V_{50} < 40 \%$	< 30 %
		$V_{70} < 20 \%$	< 30 %
Corazón	Pericarditis	$D_{media} < 26 \text{ Gy}$	< 15 %
		$V_{30} < 46 \%$	< 15 %
	Mortalidad cardíaca	$V_{25} < 10 \%$	< 1 %

Tabla 8.2: Limitaciones dosis-volumen en diversos órganos para un esquema de fraccionamiento convencional (2 Gy/fracción) (Marks et al., 2010)

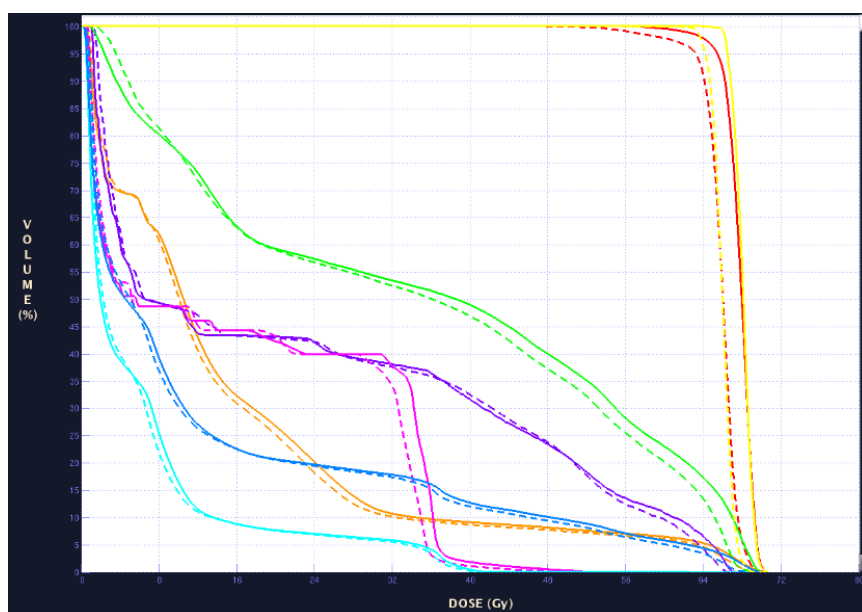


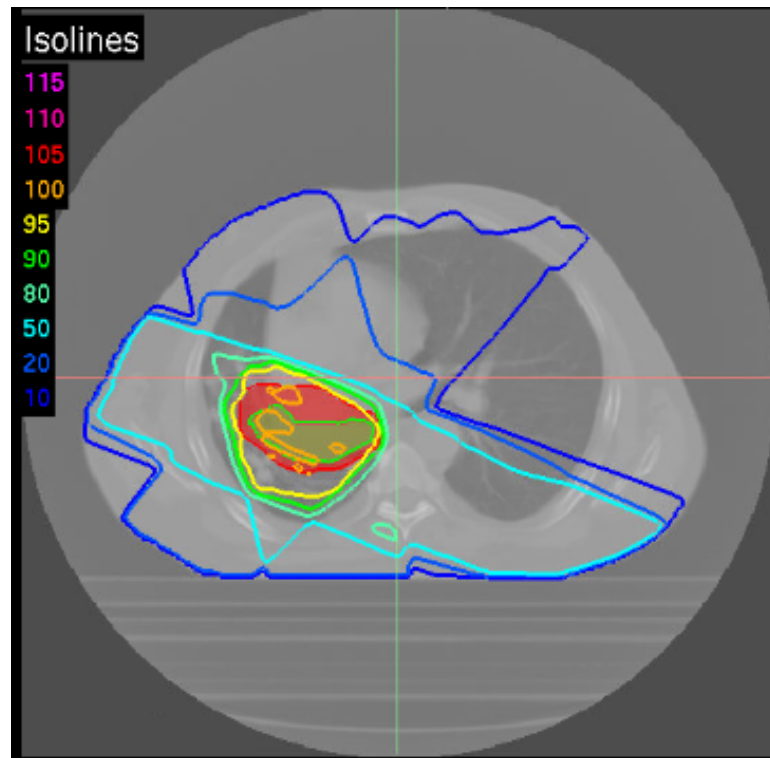
Figura 8.1: Histograma dosis-volumen integral para el caso clínico 1, para el cual se han representado los resultados dosimétricos derivados del cálculo en GEANT4 en línea discontinua, mientras que los del TPS están presentes en forma de línea continua. En la leyenda del DVH aparecen las estructuras representadas en él. Hemos dispuesto los volúmenes PTV (rojo), CTV (amarillo), corazón (naranja), esófago (violeta), médula (rosa), pulmón derecho (verde), pulmón izquierdo (cyan), pulmones (azul).

en adición al corte representativo de la distribución de dosis en el isocentro por cada opción de cálculo (Fig. 8.2), observamos que para este esquema de tratamiento el TPS sobrestima la dosis absorbida en paciente con respecto al cálculo con GEANT4. Esta diferenciación dosimétrica también se aprecia en el análisis gamma 3 %-3 mm efectuado en CARMEN (Fig. 8.3). Un 78,3 % de puntos pasaron el criterio gamma establecido. Cabe destacar que en el cálculo dosimétrico con GEANT4, la incertidumbre local relativa (1σ) en el máximo de dosis fue del 0,28 %.

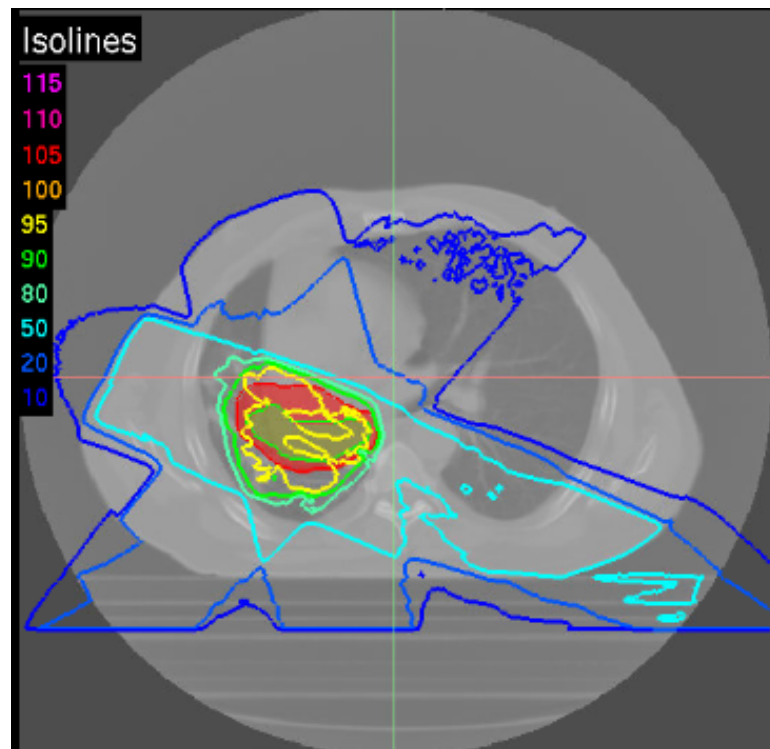
Para la distribución dosimétrica en GEANT4 obtuvimos valores para las magnitudes CI, HI y TCP (mirar sub-secciones 8.2.2- 8.2.3) 0,47, 0,11 y 93,77 respectivamente. Mientras que con Pinnacle³ los valores fueron 0,91, 0,08 y 97,74. Por tanto, como consecuencia de este análisis podemos afirmar que la distribución de dosis, empleando MC como método de verificación, es más heterogénea, cubre menos el volumen tumoral y se produce una pérdida de TCP cercana al 4 %.

Caso Clínico 2

Para este segundo caso, empleamos nueve incidencias con un total de 34 segmentos y 729 MUs. El tumor se extiende a lo largo del mediastino anterior



(a)



(b)

Figura 8.2: Distribución de dosis en el isocentro del tratamiento superpuesta a la imagen CT del paciente 1, en el caso de emplear a) Pinnacle³ y b) GEANT4. La dosis prescrita en el PTV es de 66 Gy (curva del 95 % de dosis) y hemos representado las isodosis del 115 %, 110 %, 105 %, 100 %, 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 % y 10 %. Para poder disponer gráficamente estos resultados hemos empleado el MCTP CARMEN.

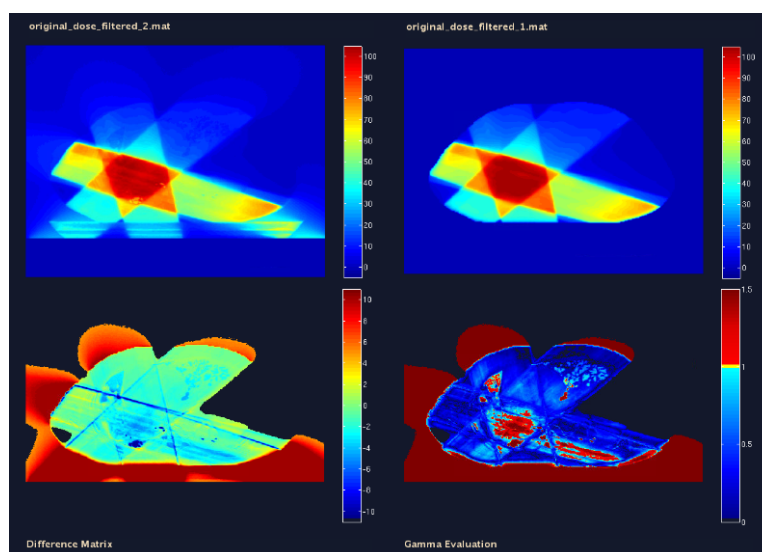


Figura 8.3: Análisis gamma 3%-3 mm (recuadro inferior derecha) para el paciente 1 obtenido en CARMEN para la distribución de dosis calculada en GEANT4 (recuadro superior derecha) en comparación con la hallada en Pinnacle³ (recuadro superior izquierda). Un 78,3% de puntos superaron el criterio gamma definido, factor que se refleja en las diferencias entre ambas distribuciones (recuadro inferior izquierda). Los puntos que cumplen el criterio gamma aparecen representados en tonalidades azul y amarillo, mientras que los que no pasan dicho criterio aparecen en tonalidades rojas.

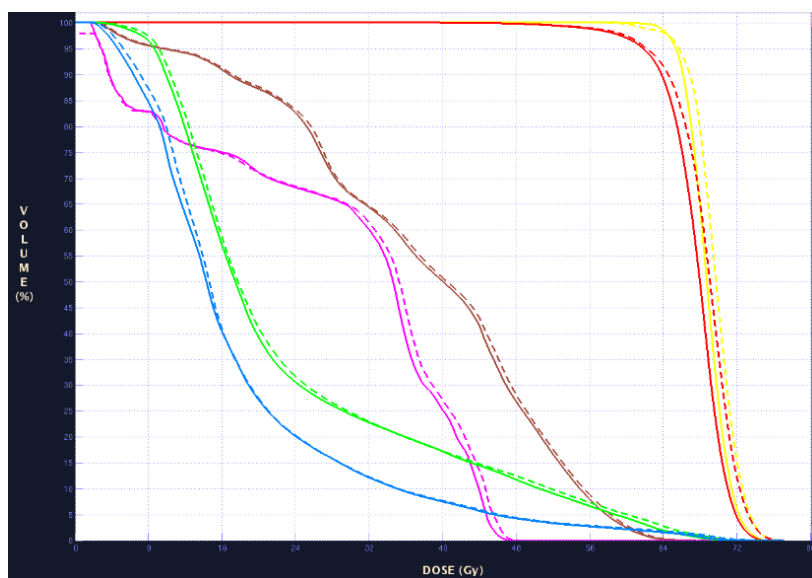


Figura 8.4: Histograma dosis-volumen integral para el caso clínico 2, para el cual se han representado los resultados dosimétricos derivados del cálculo en GEANT4 en línea discontinua, mientras que los del TPS están presentes en forma de línea continua. En la leyenda del DVH aparecen las estructuras representadas en él. Hemos dispuesto los volúmenes PTV (rojo), CTV (amarillo), corazón (marrón), médula (rosa), pulmón derecho (verde), pulmón izquierdo (azul).

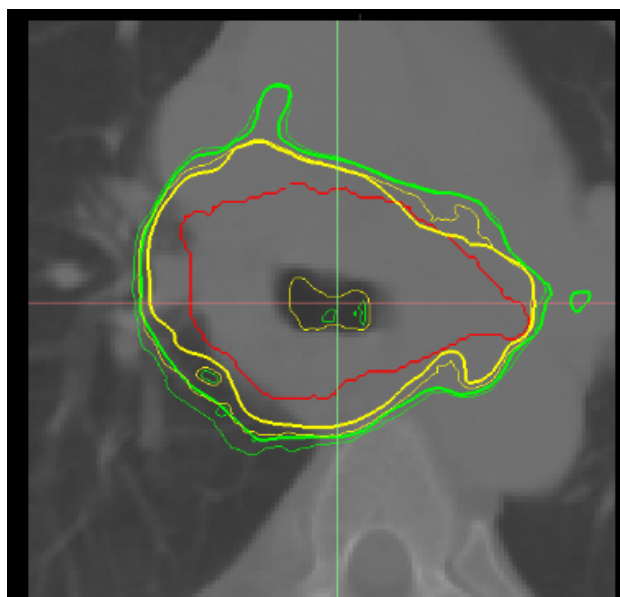


Figura 8.5: Disposición de las curvas de isodosis de 61 y 64 Gy calculadas en GEANT4 (líneas finas) y Pinnacle³ (líneas gruesas) sobre el CTV (contorno rojo), en un corte axial de imagen del paciente 2. La presencia de una cavidad de aire introduce una alta heterogeneidad en la región de cálculo, lo que se traduce en pérdidas de equilibrio electrónico que no son modeladas correctamente en el TPS.

y consta de un volumen de 347,03 cm³. Según inferimos del DVH acumulativo (Fig. 8.4), los valores de dosis en los diferentes tejidos, en este caso, son superiores en GEANT4 (líneas discontinuas) a los hallados con Pinnacle³ (líneas continuas), lo cual es una discrepancia de signo contrario al caso clínico anterior. Estas divergencias son más pronunciadas en los volúmenes tumorales, propiciando una sobredosificación según las simulaciones en GEANT4. Este tratamiento presenta una complejidad elevada no sólo por la configuración de campos, sino además por la disposición del tumor dentro del paciente.

Es por ello, que no se alcanza una solución satisfactoria en el TPS, puesto que la dosis en 95 % del PTV es 62,1 Gy, valor manifiestamente inferior a la dosis prescrita de 66 Gy. Otro hecho característico inferido de los datos MC es la pérdida de cobertura dosimétrica en el CTV (línea verde discontinua en Fig. 8.4), concretamente en el intervalo dosimétrico que va aproximadamente desde 60 Gy hasta 64 Gy. La explicación de esta pérdida de dosis radica en la presencia del bronquio dentro del CTV (Fig. 8.5) provocando que las curvas de isodosis de 61 Gy (línea verde fina) y 64 Gy (línea amarilla fina), en GEANT4, no cubran al CTV en la zona de la cavidad como en el caso de Pinnacle³ (isodosis gruesas), que no implementa de forma adecuada este cambio de medio.

También hemos estudiado las distribuciones de dosis en el corte de imagen

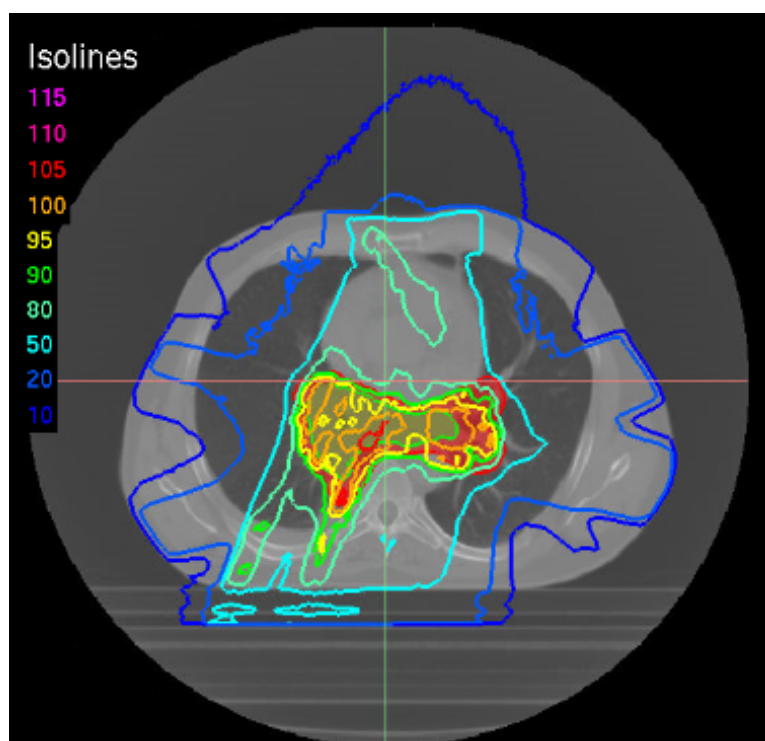
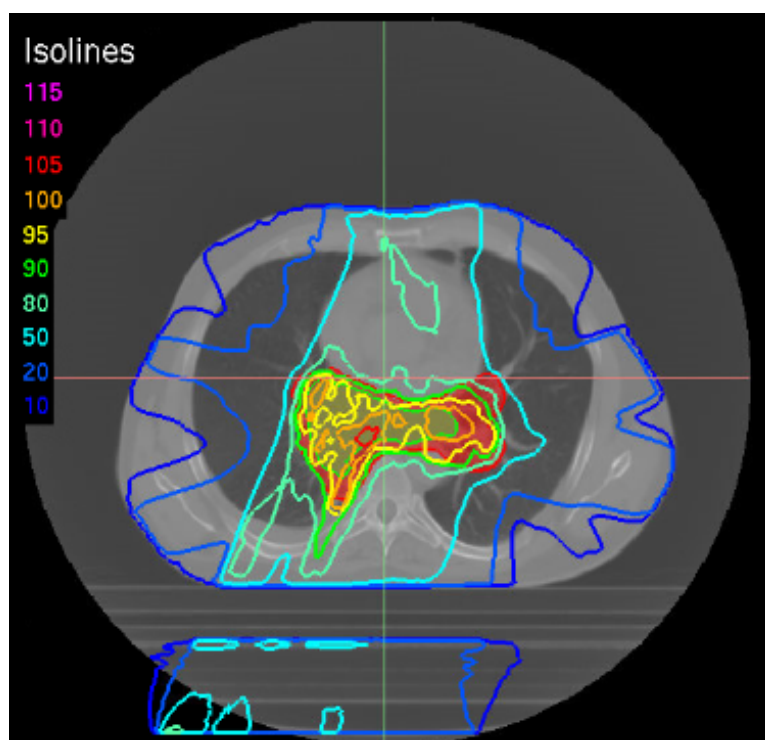


Figura 8.6: Distribución de dosis en el isocentro del tratamiento superpuesta a la imagen CT del paciente 2, en el caso de emplear a) Pinnacle³ y b) GEANT4. La dosis prescrita en el PTV es de 66 Gy (curva del 95 % de dosis) y hemos representado las isodosis del 115 %, 110 %, 105 %, 100 %, 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 % y 10 %. Para poder disponer gráficamente estos resultados hemos empleado el MCTP CARMEN.

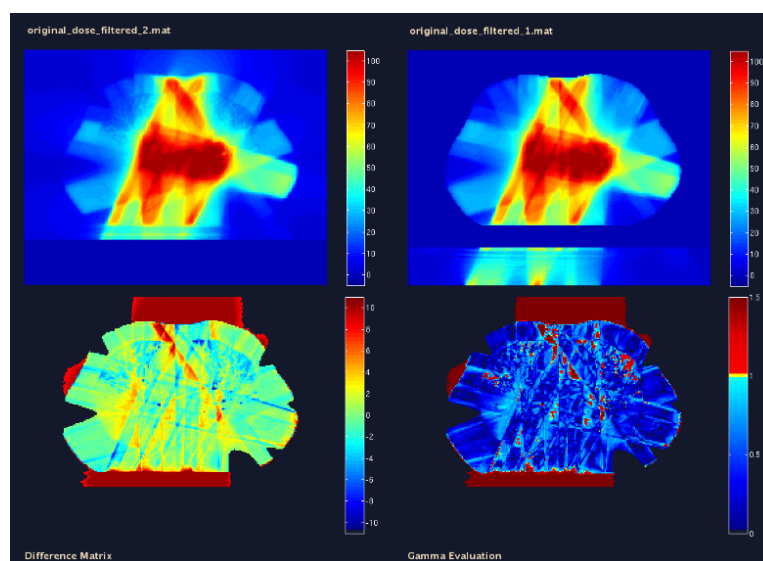


Figura 8.7: Análisis gamma 3%-3 mm (recuadro inferior derecha) para el paciente 2 obtenido en CARMEN para la distribución de dosis calculada en GEANT4 (recuadro superior izquierda) en comparación con la hallada en Pinnacle³ (recuadro superior derecha). Un 80,4% de puntos superaron el criterio gamma definido, factor que se refleja en las diferencias entre ambas distribuciones (recuadro inferior izquierda). Los puntos que cumplen el criterio gamma aparecen representados en tonalidades azul y amarillo, mientras que los que no pasan dicho criterio aparecen en tonalidades rojas.

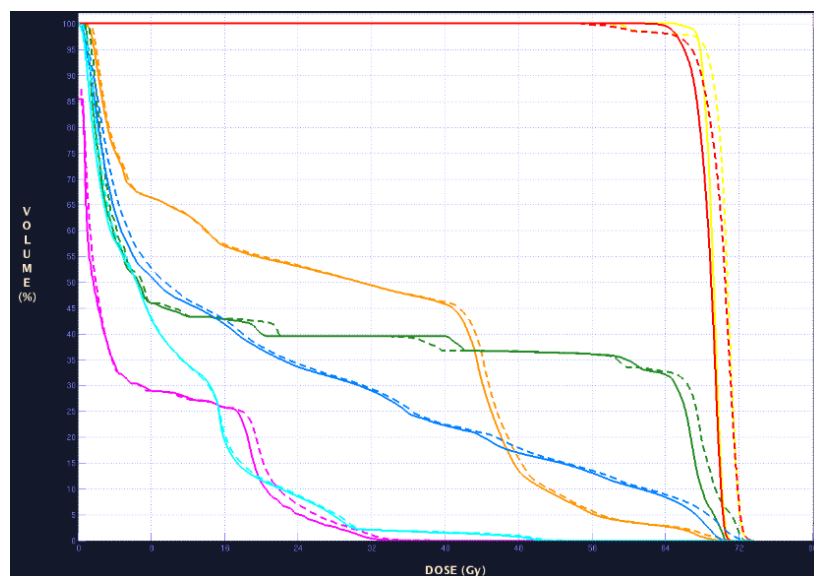


Figura 8.8: Histograma dosis-volumen integral para el caso clínico 3, para el cual se han representado los resultados dosimétricos derivados del cálculo en GEANT4 en línea discontinua, mientras que los del TPS están presentes en forma de línea continua. En la leyenda del DVH aparecen las estructuras representadas en él. Hemos dispuesto los volúmenes PTV (rojo), GTV (amarillo), corazón (naranja), esófago (verde), médula (rosa), pulmón derecho (azul), pulmón izquierdo (cyan), pulmones (azul).

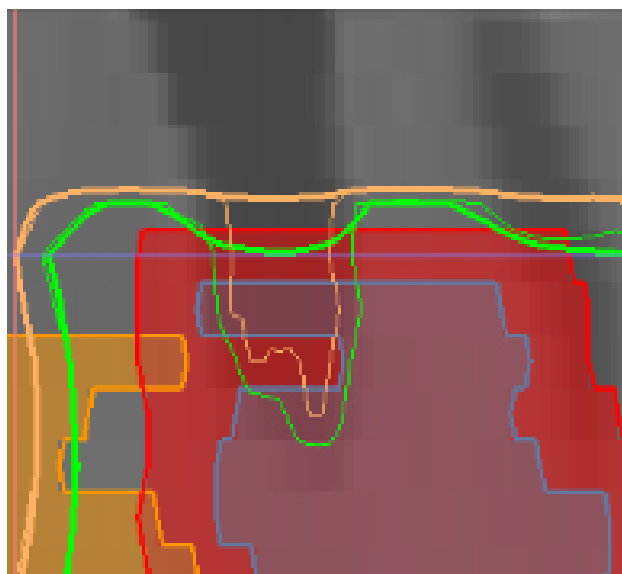


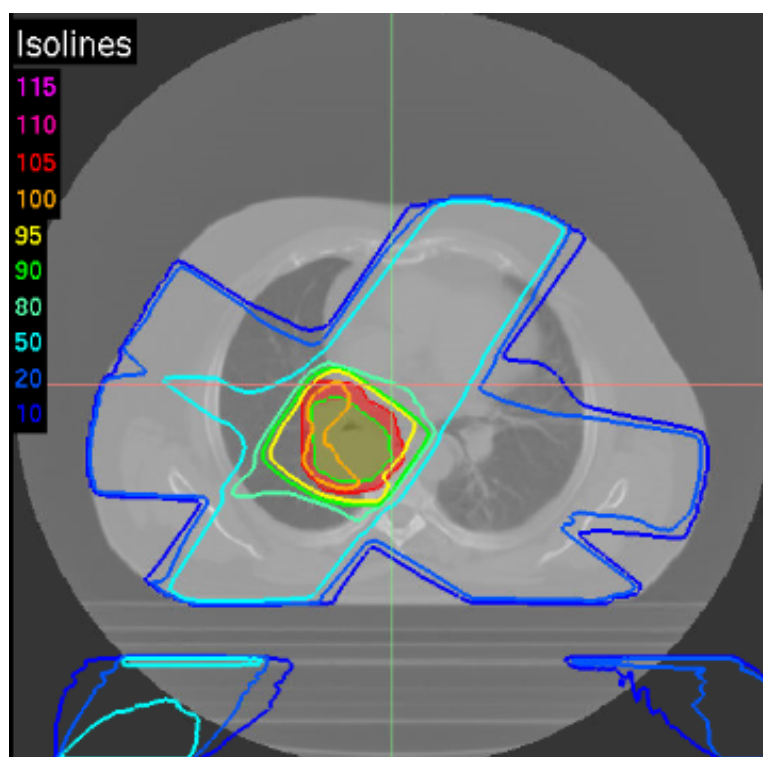
Figura 8.9: Disposición de las curvas de isodosis de 56 Gy y 62,7 Gy calculadas en GEANT4 (líneas finas) y Pinnacle³ (líneas gruesas) sobre el PTV (contorno sólido rojo), GTV (contorno sólido gris) y corazón (contorno sólido naranja), en un corte sagital del paciente 3. La presencia de una cavidad de aire introduce una alta heterogeneidad en la región de cálculo, lo que se traduce en pérdidas de equilibrio electrónico que no son modeladas correctamente en el TPS.

axial que contiene al isocentro del tratamiento (Fig. 8.6), con el objetivo de aclarar la disposición de los valores de dosis en paciente. Junto a ello, hemos efectuado una comparativa gamma entre ambas distribuciones para ese corte de imagen específico (Fig. 8.7), obteniendo un 80,4 % que superan el criterio establecido. En los cálculos GEANT4, la incertidumbre local relativa (1σ) en el máximo de dosis fue del 0,31 %.

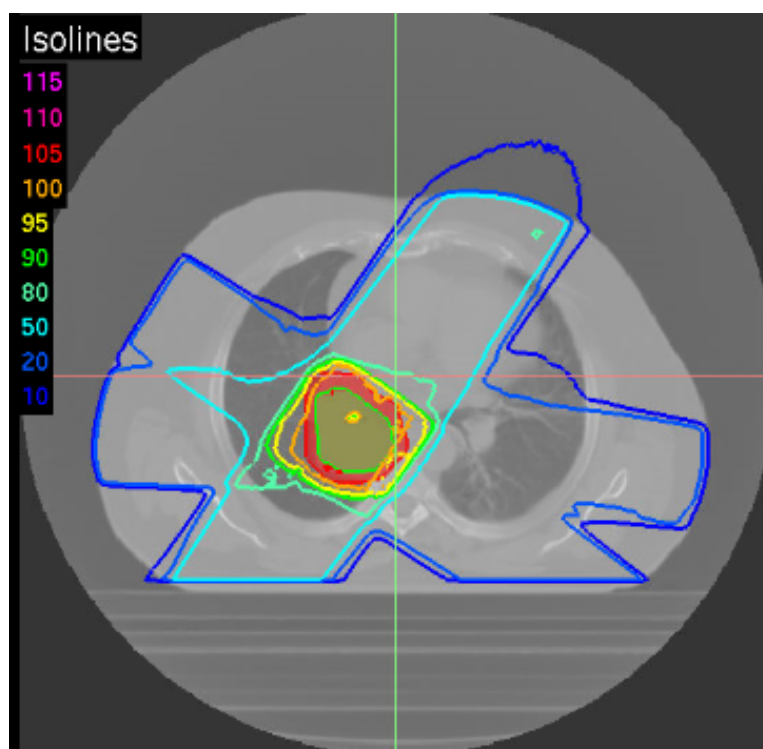
Los valores de CI, HI y TCP en GEANT4 alcanzaron unas magnitudes de 0,82, 0,15 y 92,95, respectivamente, y en Pinnacle³ de 0,75, 0,13 y 92,79. Aunque en la siguiente sección comentaremos con detenimiento estos resultados, parece que la pérdida de cobertura acusada en el CTV se ve compensada por las dosis superiores que recibe en el resto del volumen, equilibrando de esta forma el valor de la TCP.

Caso Clínico 3

Nuestro último caso consta de seis incidencias, con un segmento por cada una de ellas, y 291 MUs. Presenta una localización tumoral lateralizada a la región superior del mediastino, con un volumen tumoral de 83,06 cm³. De igual forma que en el caso número 2, se observan en el DVH (Fig. 8.8) dosis mayores con GEANT4, tanto en PTV y GTV (sobre todo), como OARs, aunque éstos últimos en menor medida. A su vez, aparecen disminuciones



(a)



(b)

Figura 8.10: Distribución de dosis en el isocentro del tratamiento superpuesta a la imagen CT del paciente 3, en el caso de emplear a) Pinnacle³ y b) GEANT4. La dosis prescrita en el PTV es de 66 Gy (curva del 95 % de dosis) y hemos representado las isodosis del 115 %, 110 %, 105 %, 100 %, 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 % y 10 %. Para poder disponer gráficamente estos resultados hemos empleado el MCTP CARMEN.

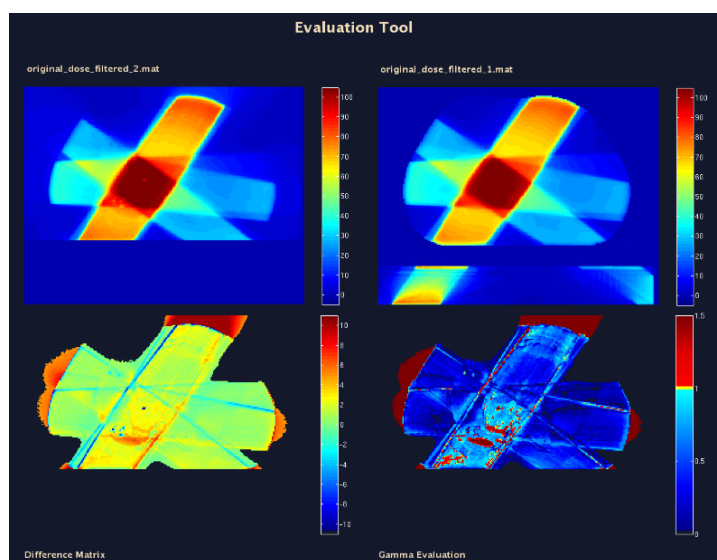


Figura 8.11: Análisis gamma 3%-3 mm (recuadro inferior derecha) para el paciente 3 obtenido en CARMEN para la distribución de dosis calculada en GEANT4 (recuadro superior izquierda) en comparación con la hallada en Pinnacle³ (recuadro superior derecha). Un 88,2% de puntos superaron el criterio gamma definido, factor que se refleja en las diferencias entre ambas distribuciones (recuadro inferior izquierda). Los puntos que cumplen el criterio gamma aparecen representados en tonalidades azul y amarillo, mientras que los que no pasan dicho criterio aparecen en tonalidades rojas.

en las coberturas dosimétricas del GTV y PTV (líneas discontinuas verde y roja específicamente) siendo mayores que en la planificación anterior. El origen es idéntico y confirma nuevamente la incorrecta modelación de la heterogeneidad existente en la región de cálculo por parte del planificador. En la Fig. 8.9 vemos un corte sagital en el cual se representan las distribuciones de dosis calculadas sobre la zona próxima al bronquio. Tal y como indicamos en el caso clínico 2, la incorrecta implementación de la cavidad de aire en el cálculo, por parte del TPS, genera notables discrepancias con los cálculos con GEANT4.

Las distribuciones de dosis calculadas en GEANT4 y Pinnacle³, pertenecientes al corte axial situado en el isocentro del plan de tratamiento, se muestran en la Fig. 8.10. Junto a estas imágenes, un análisis gamma 3%-3 mm (Fig. 8.11) fue realizado para hallar las principales discrepancias dosimétricas, con un 88,2% de puntos de pasan dicho criterio. Por otro lado, la incertidumbre local relativa en los cálculos GEANT4 (1σ) en el máximo de dosis fue del 0,29%.

Finalmente, las magnitudes CI, HI y TCP en GEANT4 presentaron valores de 0,97, 0,14 y 98,31, respectivamente, y en el caso del Pinnacle³ de 0,95, 0,09 y 99,03. Nuevamente se aprecia una compensación en la disminución del TCP, por la pérdida de cobertura, a través de dosis mayores en otras

regiones del tumor.

8.4. Discusión y conclusiones

En el primer caso clínico se detecta una menor dosis en el tumor según los cálculos realizados con GEANT4, que desde un punto de vista radiobiológico significa una reducción de la TCP en un 4 %, implicando la necesidad de replanificar el tratamiento en base a los datos obtenidos. Por otro lado, la dosis en los diferentes órganos sanos se mantiene prácticamente igual o disminuye, lo cual nos muestra el mantenimiento del mismo nivel de riesgo en tejido sano como consecuencia del refinamiento en términos de exactitud dosimétrica. El análisis gamma pone de manifiesto las regiones espaciales de discrepancia entre los cálculos dosimétricos del TPS y el código MC, apareciendo una región no despreciable de diferenciación en dosis absorbida dentro del tumor.

Para los casos clínicos dos y tres, se muestra un efecto contrario al expuesto en el primer caso al obtener una dosis superior a la calculada con el algoritmo *Collapsed Cone* en los volúmenes tumorales. Esta sobredosificación del tumor propicia unas distribuciones de dosis más heterogéneas, agravada esta particularidad con la existencia de pérdidas de cobertura dosimétrica debidas a la presencia de cavidades de aire (bronquios). Las consecuencias derivadas de estas pérdidas tienen dos lecturas: a) una menor irradiación de tejido sano (bronquio), que podría mejorar la calidad de vida del paciente tras el tratamiento, y b) una caída de la cantidad de tejido tumoral irradiado con la consiguiente disminución del CI (2 %) a un determinado nivel de dosis. Ambas explicaciones deben ser tenidas en cuenta, para poder valorar convenientemente el impacto de heterogeneidad y gradientes de densidad física extremos sobre las distribuciones de dosis en pacientes. No obstante, es necesario recalcar que las pérdidas en TCP consecuencia de las reducciones en cobertura dosimétrica en el tumor son compensadas por el aumento de dosis máxima. Otro aspecto importante es que este aumento de dosis absorbida afecta a los órganos a riesgo cercanos al tumor, provocando posibles apariciones de efectos adversos.

En general en los tres casos, el cálculo dosimétrico por medio de la plataforma GEANT4 nos indica que las distribuciones de dosis son más heterogéneas, y que dependiendo de la planificación evaluada la cobertura dosimétrica disminuye o permanece prácticamente igual. Acerca de la TCP, y como ya hemos comentado arriba, se reduce para el primer caso mientras que para los otros dos permanece cercana al valor dado por medio de los cálculos del TPS. Es necesario mencionar que uno de los factores críticos en la obtención de la TCP es la densidad de células tumorales, la cual fue establecida constante en 10^7 células/cm³. Este hecho nos indica que estos valores de probabilidad de control son una estimación sencilla y que debemos

Caso clínico	CI	HI	TCP	Sistema de cálculo
1	0,91	0,08	97,7	Pinnacle ³
	0,47	0,11	93,8	GEANT4
2	0,75	0,13	92,8	Pinnacle ³
	0,82	0,15	93,0	GEANT4
3	0,95	0,09	99,0	Pinnacle ³
	0,97	0,14	98,3	GEANT4

Tabla 8.3: Valores de las magnitudes CI, HI y TCP calculadas con GEANT4 y Pinnacle³ para los tres casos clínicos estudiados.

profundizar en los modelos radiobiológicos existentes en futuros estudios. A modo de resumen, en la Tabla 8.3 exponemos los valores de CI, HI y TCP calculados con GEANT4 y Pinnacle³ para los tres casos clínicos estudiados.

Concluimos este capítulo afirmando que hemos verificado tres casos clínicos de cáncer de pulmón, a través de la aplicación global *Siemens Oncor* desarrollada en GEANT4. Estos resultados demuestran la necesidad de aplicar el método MC con una finalidad médica, a fin de discernir de una forma más exacta la disposición espacial de la dosis en paciente, y a partir de ahí evaluar aspectos propios de la distribución de dosis, como el CI y HI, así como ahondar en magnitudes radiobiológicas como la TCP. Los cálculos presentan una incertidumbre relativa local en el máximo entre el 0,2%-0,3 %, garantizando una solidez en la precisión para la adquisición de la dosis absorbida en paciente, superior a la de medios convencionales, y que nos permite avanzar en futuros estudios que introduzcan el cuestionamiento de los márgenes tumorales.

Parte IV

Conclusiones

Capítulo 9

Conclusiones y perspectivas futuras

9.1. Conclusiones

Para finalizar los puntos marcados en nuestro proyecto de tesis, podemos exponer las siguientes conclusiones:

- Hemos validado la aplicación Siemens Oncor que hemos desarrollado usando el código GEANT4 (versión 10.01.p01), para la simulación del cabezal del acelerador Siemens Oncor Impression Plus, instalado en el HUVIM, con haces de fotones de 6 MV a través de la comparativa con medidas experimentales en agua para campos de radiación de $2 \times 2 \text{ cm}^2$, $10 \times 10 \text{ cm}^2$ y $20 \times 20 \text{ cm}^2$. Las diferencias dosimétricas entre los cálculos GEANT4 y las medidas experimentales de PDDs y perfiles laterales de dosis fueron iguales o inferiores al 2%. Hemos detectado unas diferencias de un 20% en la producción de fotones por efecto *bremstrahlung*, entre las listas de física empleadas en las simulaciones con las versiones 9.3.p01 y 10.01.p01 del código GEANT4, i. e. *G4EmLivermore* y *G4EmStandard-option3* respectivamente. No obstante, estas discrepancias no afectan a los PDDs y perfiles laterales de dosis puesto que el espectro de fotones emitido no se ve alterado. Las divergencias entre los OFs calculados y medidos alcanzaron valores de hasta 1,35%. Los valores adquiridos con la versión 10.01.p01 de GEANT4 son similares a los existentes para los cálculos realizados con la versión 9.3.p01 (Cortés-Giraldo, 2011), evidenciando la versatilidad y solidez de la aplicación Siemens Oncor.
- A través de aplicación Siemens Oncor hemos efectuado una validación dosimétrica del modelo geométrico del colimador multiláminas 160-MLC, perteneciente al cabezal del linac Siemens Oncor, gracias a un algoritmo universal que permite la creación de cualquier geometría MLC

basada en la aproximación de láminas inclinadas. Para completar la validación se realizó una serie de pruebas dosimétricas, orientadas hacia el correcto ajuste de una serie de parámetros presentes en el modelo geométrico del 160-MLC. Hemos efectuado medidas experimentales con película radiocrómica en láminas de agua sólida que establecimos como referencia en la comparativa. Los resultados obtenidos confirman la capacidad del código GEANT4 para reproducir geometrías complejas con una precisión espacial submilimétrica.

- Partiendo del maniquí antropomórfico NORMA hemos diseñado una nueva sección, en lugar de uno de los bloques de madera de balsa que reproduce el pulmón derecho, que tiene presente la caja torácica y la posibilidad de incluir un volumen tumoral, acercándonos así a la realidad anatómica propia de casos de cáncer de pulmón. Para ello, hemos establecido un volumen en forma de “L” de polietileno con incursiones rectangulares, sobre las cuales se disponen barras de teflón que simulan las costillas humanas. Además, dicho soporte de polietileno consta de bloques de madera de balsa de dimensiones concretas, siendo uno de estos bloques el que contiene al detector empleado en las medidas experimentales. El modelo geométrico del maniquí NORMA, incluyendo nuestra actualización, fue implementado mediante las clases analíticas geométricas del código GEANT4 (método intrínseco) en nuestra aplicación Siemens Oncor.
- El origen de las discrepancias dosimétricas entre los cálculos del TPS Pinnacle³ v9.8, existente en el HUVIM, y de la aplicación Siemens Oncor fue analizado a través de las comparativas gamma con medidas experimentales, por medio de la película radiocrómica, en el maniquí NORMA para planificaciones ficticias simples y reales (pertenecientes a casos clínicos de cáncer de pulmón). Para el análisis gamma de distribuciones de dosis se empleó el software *JJGamma* desarrollado en el HUVIM. Por otro lado, hemos producido una subrutina basada en las librerías DCMTK que permiten leer y transmitir toda la información de las planificaciones de los tratamientos, existentes a los ficheros DICOM-RTPlan exportados del TPS Pinnacle³. Los valores calculados con GEANT4 respecto a los del TPS muestran una mayor concordancia dosimétrica respecto a la distribución experimental. Incluso en tratamientos complejos de IMRT se reproducen los resultados con éxito, según inferimos del análisis gamma 3% - 3 mm con más de 95% de puntos satisfaciendo dicho criterio. En algunos casos se llegó a superar criterios de hasta un 2%- 2 mm frente a la incapacidad de los cálculos del TPS para cumplir análisis 3% - 3 mm en todos los casos analizados.
- Hemos desarrollado una herramienta computacional que permite crear la geometría, que será establecida como el volumen en el cual hay que

verificar la distribución de dosis, a partir de la lectura de ficheros de imagen DICOM exportados de Pinnacle³. Para la validación de esta herramienta hemos comparado, por medio del análisis gamma 3 % - 3 mm, la distribución de dosis calculada con GEANT4 con la medida experimental realizada con película radiocrómica. Hemos elegido una localización específica del detector en el maniquí NORMA, para dicha comparativa gamma, alcanzando con más de un 95 % de puntos pasando el criterio gamma. Por otra parte, se compararon visualmente las curvas de isodosis pertenecientes a los cálculos GEANT4 y TPS, para geometría voxelizada, con los cálculos GEANT4 con la geometría del maniquí modelada a través del método intrínseco. Hemos tomado estos últimos cálculos como referencia debido a su alta concordancia con las medidas experimentales, tal y como hemos comentado en el punto anterior. Hemos observado una mayor fidelidad de los cálculos dosimétricos con GEANT4 para geometrías voxelizadas con los obtenidos para la geometría generado por el método intrínseco. Las comparativas numéricas y visuales fueron obtenidos por medio del MCTP CARMEN, necesitando en la evaluación frente a TPS las matrices de dosis de planificación contenidas en el fichero DICOM-RTDose. Nuevamente, toda la información concerniente a la planificación fue extraída del fichero Dicom-RTPlan (exportado del TPS Pinnacle³) por medio de la subrutina basada en las librerías DCMTK.

- Gracias a la herramienta DICOM del punto anterior hemos implementado la geometría paciente en nuestras simulaciones MC. Esto ha permitido la verificación de planificaciones de tratamientos radioterápicos de cáncer de pulmón en nuestra aplicación Siemens Oncor. Hemos realizado simulaciones de tres casos clínicos reales, diferenciados por su tamaño y localización tumorales y con un esquema de fraccionamiento convencional. Hemos analizado parámetros dosimétricos clave como el CI y HI encontrando distribuciones dosimétricas en GEANT4 más heterogéneas que las calculadas en el TPS Pinnacle³. El origen de estas heterogeneidades, más profundas en las simulaciones MC, está en la incompleta modelación de heterogeneidades en paciente y fluencias fotónicas en IMRT por parte del algoritmo del TPS. Hemos analizado las posibles consecuencias radiobiológicas de las diferencias observadas en los cálculos anteriores obteniendo una variación de hasta un 4 % en la TCP. Hemos efectuado comparativas entre DVHs pertenecientes a las distribuciones de dosis calculadas y análisis gamma 3 %-3 mm para cortes de distribución de dosis que contienen al isocentro de la planificación, a través del MCTP CARMEN. La realización de estas comparativas fue posible gracias a la exportación de los ficheros DICOM de imagen, DICOM-RTDose y DICOM-RTPlan del TPS.

9.2. Perspectivas futuras

Tras la conclusión de este proyecto de tesis, los resultados obtenidos abren la posibilidad de efectuar nuevos estudios que abarquen diferentes áreas de investigación que, o bien complementen a nuestro proyecto, o abran nuevas vías de conocimiento. Entre estos, podemos resumir los siguientes.

- Establecer el modo de fotones 15 MV a fin de poder evaluar las distribuciones de dosis debidas a dichos haces en situaciones de alta heterogeneidad. A diferencia del TPS cuyo uso está desaconsejado en este tipo de situaciones, los cálculos con GEANT4 pueden servir para conocer las distribuciones de dosis y ver las implicaciones clínicas debidas a éstas. Por otro lado, la generación de neutrones por reacciones fotonucleares, debidas a la interacción radiación-materia, propicia una contribución de dosis no deseada que puede ser cuantificada por medio del código GEANT4. Por tanto, se puede llevar a cabo un modelado completo de la geometría de la sala de tratamiento y estructura del linac a fin de analizar todas las posibles fuentes de radiación neutrónica, la dosimetría en paciente y las consecuencias clínicas derivadas de dichas distribuciones de dosis.
- Incluir en el algoritmo universal para el modelado de la geometría del MLC un modo que incluya la generación de modelos de MLC con machihembrado. De esta forma avanzamos hacia un carácter totalmente universal del algoritmo, permitiendo además la modelación de cualquier cabezal de linac.
- En los tratamientos de radioterapia que hemos verificado se emplearon técnicas estáticas basadas en la irradiación del paciente, con paradas entre las incidencias que componen dicho tratamiento. Las técnicas dinámicas como la VMAT están caracterizadas por una irradiación continua del paciente, durante la rotación del gantry del linac, variando durante el proceso las posiciones de los colimadores, la velocidad del gantry y la tasa de dosis. Debemos establecer en nuestra aplicación Siemens Oncor parámetros en el modelado del cabezal que permitan una simulación MC de tratamientos dinámicos.
- Es necesario de reducir los tiempos de cálculo en aras de una mayor eficiencia computacional. Para ello se pueden incluir técnicas de reducción de varianza dentro del código de nuestra aplicación Siemens Oncor. Por otro lado, otro aspecto a tener en cuenta, es la introducción de la computación en paralelo en el código GEANT4. Recalamos la posibilidad de estudiar la conversión del código de nuestra aplicación Siemens Oncor a una arquitectura *multithread*, que recoge esta filosofía de computación frente a la ya trabajada

simulación secuencial. Finalmente, manteniendo esta vía de estudio de mejoras en la eficiencia de cálculo, la computación en la nube permite ejecutar de forma virtual simulaciones MC, sin requerir por tanto de un clúster de computación físico asociado al lugar de trabajo. Este hecho propicia que ante la posible viabilidad de lanzar simulaciones MC con nuestra aplicación Siemens Oncor en la nube, alcancemos cotas de universalidad y versatilidad superiores.

- La herramienta para la construcción de la geometría paciente, en función de la información producida tras la lectura de ficheros DICOM de imagen, debe incluir la lectura de imágenes procedentes de estudios de naturaleza distinta al estudio CT, por ejemplo imágenes PET (*Positron Emission Tomography*) o de MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), que complementan la información fisiológica y morfológica del paciente.
- Por otra parte, y junto a la inclusión de tratamientos dinámicos, es necesario que la geometría que caracteriza al paciente se mueva de manera que incluyamos el movimiento de órganos en nuestra simulación MC. Esta capacidad de poder generar movimiento en las estructuras generadas es una característica propia del código GEANT4. El movimiento de órganos afecta especialmente a la irradiación del volumen tumoral en casos clínicos de cáncer de pulmón.

Bibliografía

- AARUP L. R., NAHUM A. E., ZACHARATOU C., JUHLER-NOTTRUP T., KNOOS T., NYSTROM H., SPECHT L., WIESLANDER E. y KORREMAN S. S. 2009. The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: Implications for tumour coverage. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 91(3), pp. 405 – 414.
- AGOSTINELLI S. ET AL. 2003. GEANT4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 506(3), pp. 250–303.
- AHNESJÖ A. 1989. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical Physics*, vol. 16(4), pp. 577–592.
- AHNESJÖ A. y ANDREO P. 1989. Determination of effective bremsstrahlung spectra and electron contamination for photon dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 34(10), pp. 1451–1464.
- AKAGI T., ASO T., FADDEGON B., KIMURA A., MATSUFUJI N., NISHIO T., OMACHI C., PAGANETTI H., PERL J., SASAKI T., SAWKEY D., SCHÜMANN J., SHIN J., TOSHITO T., YAMASHITA T. y YOSHIDA H. 2011. The PTSim and TOPAS Projects, Bringing GEANT4 to the Particle Therapy Clinic. *Progress in Nuclear Science and Technology*, vol. 2, pp. 912–917.
- ALLISON J. ET AL. 2006. GEANT4 developments and applications. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 53(1), pp. 270–278.
- ALLISON J. ET AL. 2016. Recent developments in GEANT4. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 835, pp. 186 – 225.
- ALTMAN M. B., JIN J.-Y., KIM S., WEN N., LIU D., SIDDIQUI M. S., AJLOUNI M. I., MOVSAS B. y CHETTY I. J. 2012. Practical methods for improving dose distributions in Monte Carlo-based IMRT planning of lung wall-seated tumors treated with SBRT. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 13(6), pp. 112–125.
- AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE. 2001a. AAPM Report No. 72. Basic applications of multileaf collimators. Informe técnico.
- AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE. 2001b. AAPM Report No. 75. Clinical use of electronic portal imaging: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58. Informe técnico.
- AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE. 2004. AAPM Report No. 85. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. Informe técnico.

- AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE. 2012. AAPM Report No. 179. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: A report of the AAPM TG-179. Informe técnico.
- ANDERLE K., STROOM J., PIMENTEL N., GRECO C., DURANTE M. y GRAEFF C. 2016. In silico comparison of photons versus carbon ions in single fraction therapy of lung cancer. *Physica Medica*, vol. 32(9), pp. 1118 – 1123.
- ANDREO P. y BENMAKHLOUF H. 2017. Role of the density, density effect and mean excitation energy in solid-state detectors for small photon fields. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 62(4), pp. 1518–1532.
- ARCE P., J. A. y G. C. 2008. A technique for optimised navigation in regular geometries. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, pp. N02–134 .
- ARCE P., LAGARES J. I., HARKNESS L., DESORGHER L., DE LORENZO G., ABREU Y. y WANG Z. 2011. GAMOS: an easy and flexible way to use GEANT4. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, p. N53. .
- ASO T., YAMASHITA T., AKAGI T., KAMEOKA S., NISHIO T., MURAKAMI K., OMACHI C., SASAKI T., AMAKO K., KIMURA A., YOSHIDA H., KURASHIGE H. y MASAOKI K. 2010. Validation of PTSIM for Clinical Usage. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*, pp. 158–160. .
- ASPRADAKIS M. M., MORRISON R. H., RICHMOND N. D. y STEELE A. 2003. Experimental verification of convolution/superposition photon dose calculations for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pp. 2873–2893.
- AUTODESK. 1982. Disponible en <https://www.autodesk.es/products/autocad/overview>. Marzo, 2017.
- BADAL A. y BADANO A. 2009. Accelerating monte carlo simulations of photon transport in a voxelized geometry using a massively parallel graphics processing unit. *Medical Physics*, vol. 36(11), pp. 4878–4880.
- BAEZA J., UREBA A., JIMENEZ-ORTEGA E., BARBEIRO A., LAGARES J. y PLAZA A. L. 2015. SU-E-T-157: CARMEN: A MatLab-Based Research Platform for Monte Carlo Treatment Planning (MCTP) and Customized System for Planning Evaluation. *Medical Physics*, vol. 42(6).
- BEDFORD J. L., HANSEN V. N., MCNAIR H. A., AITKEN A. H., BROCK J. E. C., WARRINGTON A. P. y BRADA M. 2008. Treatment of lung cancer using volumetric modulated arc therapy and image guidance: A case study. *Acta Oncologica*, vol. 47(7), pp. 1438–1443.
- BEDFORD J. L., THOMAS M. D. R. y SMITH G. 2013. Beam modeling and VMAT performance with the Agility 160-leaf multileaf collimator. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 14, pp. 172–184.
- BEKERAT H., DEVIC S., DEBLOIS F., SINGH K., SARFEHNIA A., SEUNTJENS J., SHIH S., YU X. y LEWIS D. 2014. Improving the energy response of external beam therapy (EBT) GafChromicTM dosimetry films at low energies (≤ 100 keV). *Medical Physics*, vol. 41(2), pp. 022101–1–022101–14.
- BENTZEN S. M. 2005. Radiation therapy: Intensity modulated, image guided, biologically optimized and evidence based. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 77(3), pp. 227–230.

- BERT J., LEMARÉCHAL Y. y VISVIKIS D. 2016. New hybrid voxelized/analytical primitive in Monte Carlo simulations for medical applications. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 61, pp. 3347–3364.
- BIELAJEW A. F. 2013. History of monte carlo. En *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy* (editado por J. Seco y F. Verhaegen), pp. 3–16. CRC Press. Taylor and Francis Group, 1ª edición. ISBN 978-1-138-19990-3.
- BORDAGE M., BORDES J., EDEL S., TERRISSOL M., FRANCERIES X., BARDIÃ’S M., LAMPE N. y INCERTI S. 2016. Implementation of new physics models for low energy electrons in liquid water in geant4-dna. *Physica Medica*, vol. 32(12), pp. 1833 – 1840.
- BORGES C., ZARZA-MORENO M., HEATH E., TEIXEIRA N. y VAZ P. 2012. Monte Carlo modeling and simulations of the High Definition (HD120) micro MLC and validation against measurements for a 6 MV beam. *Medical Physics*, vol. 39, pp. 415–423.
- BORTFELD T. 2006. Imrt: a review and preview. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51(13), p. R363.
- BORTFELD T., SCHLEGEL W. y RHEIN B. 1993. Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three-dimensional treatment planning. *Medical Physics*, vol. 20(2), pp. 311–318.
- BRADLEY J., GRAHAM M. V., WINTER K., PURDY J. A., KOMAKI R., ROA W. H., RYU J. K., BOSCH W. y EMAMI B. 2005. Toxicity and outcome results of {RTOG} 9311: A phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 61(2), pp. 318–328.
- BRUALLA L., RODRIGUEZ M. y LALLENA A. M. 2017. Monte carlo systems used for treatment planning and dose verification. *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 193(4), pp. 243–259.
- BRUALLA L., SALVAT F. y PALANCO-ZAMORA R. 2009. Efficient Monte Carlo simulation of multileaf collimators using geometry-related variance-reduction techniques. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, pp. 4131–4149.
- CACCIA B., ANDENNA C., IACCARINO G., LANDONI V., SORIANI A., OCCHIGROSSI A., ESPOSITO A., PETETTI E., VALENTINI S. y STRIGARI L. 2014. Monte Carlo as a tool to evaluate the effect of different lung densities on radiotherapy dose distribution. *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 162, pp. 115–119.
- CAI J., MALHOTRA H. K. y ORTON C. G. 2014. A 3d-conformal technique is better than imrt or vmat for lung sbrt. *Medical Physics*, vol. 41(4), pp. 040601–n/a.
- CARRASCO P., JORNET N., DUCH M. A., M G., EUDALDO T., JURADO D., RUIZ A. y RIBAS M. 2004. Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. *Medical Physics*, vol. 31, pp. 2899–2911.
- CHAMPION C., INCERTI S., PERROT Y., DELORME R., BORDAGE M., BARDIES M., MASCIALINO B., TRAN H., IVANCHENKO V., BERNAL M., FRANCIS Z., GROETZ J.-E., FROMM M. y CAMPOS L. 2014. Dose point kernels in liquid water: An intra-comparison between geant4-dna and a variety of monte carlo codes. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 83, Part B, pp. 137 – 141.

- CHETTY I. J., CURRAN B., CYGLER J. E., DEMARCO J. J., EZZELL G., FADDEGON B. A., KAWRAKOW I., KEALL P. J., LIU H., MA C. C.-M., ROGERS D. W. O., SEUNTJENS J., SHEIKH-BAGHERI D. y SIEBERS J. V. 2007. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Medical Physics*, vol. 34, pp. 4818–4853.
- CHOW J. C. L., LEUNG M. K. K. y VAN DYK J. 2009. Variations of lung density and geometry on inhomogeneity correction algorithms: A Monte Carlo dosimetric evaluation. *Medical Physics*, vol. 36, pp. 3619–3630.
- CIRRONE G. A. P., CUTTONE G., GUATELLI S., LO NIGRO S., MASCIALINO B., PIA M. G., L R., RUSSO G. y SABINI M. G. 2005. Implementation of a New Monte Carlo-GEANT4 Simulation Tool for the Development of a Proton Therapy Beam Line and Verification of the Related Dose Distributions. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 52(1), pp. 262–265.
- CORTÉS-GIRALDO M. A. 2011. *Desarrollos y aplicaciones de GEANT4 para radioterapia y microdosimetría en detectores y circuitos integrados*. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla.
- CORTÉS-GIRALDO M. A., QUESADA J. M., GALLARDO M. I. y CAPOTE R. 2012. An implementation to read and write IAEA phase-space files in GEANT4-based simulations. *International Journal of Radiation Biology*, vol. 88, pp. 200–208.
- CRAPO J. D., GLASSROTH J., KARLINSKY J. y KING T. E. 2004. *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, EE. UU., 7ª edición. ISBN 0-7817-3727-3.
- DERYCKE S., DE GERSEM W. R. T., VAN DUYSE B. B. R. y DE NEVE W. C. J. 1998. Conformal radiotherapy of stage III non-small cell lung cancer: a class solution involving non-coplanar intensity-modulated beams. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 41(4), pp. 771 – 777.
- DISHER B., HAJDOK G., GAEDE S. y BATTISTA J. J. 2012. An in-depth Monte Carlo study of lateral electron disequilibrium for small fields in ultra-low density lung: implications for modern radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57(6), pp. 1543–1559.
- DISHER B., HAJDOK G., GAEDE S., MULLIGAN M. y BATTISTA J. J. 2013. Forcing lateral electron disequilibrium to spare lung tissue: a novel technique for stereotactic body radiation therapy of lung cancer. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 58(19), pp. 6641–6662.
- DOERNER E. y HARTMANN G. H. 2012. Development and validation of a BEAMnrc component module for a miniature multileaf collimator. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 3093–3105.
- DOMINGO C., GARCÍA-FUSTE M. J., BARQUERO R., EXPÓSITO M. R., TERRÓN J. A., GONZÁLEZ SOTO X. L., GÓMEZ F. y SÁNCHEZ-DOBLADO F. 2011. Influence of the phantom composition of peripheral neutron organ equivalent dose evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 99, p. S411.
- DOSORETZ D. E., GALMARINI D., RUBENSTEIN J. H., KATIN M. J., BLITZER P. H., SALENIUS S. A., DOSANI R. A., RASHID M., MESTAS G., HANNAN S. E., CHADHA T. T., BHAT S. B., SIEGEL A. D., CHANDRAHASA T. y METKE M. P.

1993. Local control in medically inoperable lung cancer: An analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 27(3), pp. 507 – 516.
- FADDEGON B. A., KAWRAKOW I., KUBYSHIN Y., PERL J., SEMP AU J. y URBAN L. 2009. The accuracy of egsnrc, geant4 and penelope monte carlo systems for the simulation of electron scatter in external beam radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54(20), p. 6151.
- FERLAY J., SOERJOMATARAM I., DIKSHIT R., ESER S., MATHERS C., REBELO M., PARKIN D. M., FORMAN D. y BRAY F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012. *International Journal of Cancer*, vol. 136(5).
- FIX M. K., WOLKEN W., FREI D., FRAUCHIGER D., BORN E. J. y MANSER P. 2011. Monte Carlo implementation, validation and characterization of a 120 leaf MLC. *Medical Physics*, vol. 38, pp. 5311–5320.
- FOGLIATA A., VANETTI E., ALBERS D., BRINK C., CLIVIO A., KNÖÖS T., NICOLINI G. y COZZI L. 2007. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with monte carlo calculations. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, pp. 1363–1385.
- FOWLER J. F. 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, vol. 62(740), pp. 679–694.
- FRAASS B. A., SMATHERS J. y DEYE J. 2003. Summary and recommendations of a National Cancer Institute workshop on issues limiting the clinical use of Monte Carlo dose calculation algorithms for megavoltage external beam radiation therapy. *Medical Physics*, vol. 30, pp. 3206–3216.
- FRANCESCON P., CORA S. y CAVEDON C. 2008. Total scatter factors of small beams: A multidetector and monte carlo study. *Medical Physics*, vol. 35(2), pp. 504–513.
- GEANT4 COLLABORATION. 1998. Disponible en <http://geant4.web.cern.ch/geant4/>. Marzo, 2017.
- GIRAUD P., ANTOINE M., LARROUY A., MILLERON B., CALLARD P., RYCKE Y. D., CARETTE M.-F., ROSENWALD J.-C., COSSET J.-M., HOUSSET M. y TOUBOUL E. 2000. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 48(4), pp. 1015 – 1024.
- GOLDSTRAW P., CROWLEY J., CHANSKY K., GIROUX D. J., GROOME P. A., RAMI-PORTA R., POSTMUS P. E., RUSCH V. y SOBIN L. 2007. The {IASLC} lung cancer staging project: Proposals for the revision of the {TNM} stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the {TNM} classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 2(8), pp. 706 – 714.
- GONZÁLEZ W., LALLENA A. M. y ALFONSO R. 2011. Monte Carlo simulation of the dynamic micro-multileaf collimator of a LINAC Elekta Precise using PENELOPE. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, pp. 3417–3431.
- GRAHAM M. V., PURDY J. A., EMAMI B., HARMS W., BOSCH W., LOCKETT M. A. y PEREZ C. A. 1999. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3d treatment for non-small cell lung cancer (nsccl). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 45(2), pp. 323 – 329.

- GRILLS I. S., YAN D., MARTINEZ A. A., VICINI F. A., WONG J. W. y KESTIN L. L. 2003. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. A comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 57(3), pp. 875 – 890.
- HARDCASTLE N., OBORN B. M. y HAWORTH A. 2016. On the use of a convolution-superposition algorithm for plan checking in lung stereotactic body radiation therapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 17(5), pp. 1–12.
- HASENBALG F., NEUENSCHWANDER H., MINI R. y BORN E. J. 2007. Collapsed cone convolution and analytical anisotropic algorithm dose calculations compared to VMC++ Monte Carlo simulations in clinical cases. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52(13), pp. 3679–3691.
- HEATH E. y SEUNTJEANS J. 2003. Development and validation of a BEAMnrc component module for accurate Monte Carlo modelling of the Varian dynamic Millenium multileaf collimator. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pp. 4045–4063.
- HU X., HE W., WEN S., FENG X., FU X., LIU Y. y PU K. 2000. Is IMRT superior or inferior to 3DCRT in radiotherapy for NSCLC? A meta-analysis. *PLoS ONE*, vol. 11(4).
- HUBERT-TREMBLAY V., ARCHAMBAULT L., TUBIC D., ROY R. y BEAULIEU L. 2006. Octree indexing of DICOM images for voxel number reduction and improvement of Monte Carlo simulation computing efficiency. *Medical Physics*, vol. 33, pp. 2819–2831.
- HUQ M. S., DAS I. J., STEINBERG T. y GALVIN J. M. 2002. A dosimetric comparison of various multileaf collimators. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 47, pp. N159–N170.
- IAEA. 2000. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy. an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Report 398, International Atomic Energy Agency (IAEA).
- ICRP. 2002. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values. Report 89, International Commission on Radiological Protection (ICRP).
- ICRU. 1976. Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of X or gamma rays in radiotherapy procedures. Report 24, International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU).
- ICRU. 1999. Prescribing recording and reporting photon-beam therapy (supplement to icru report 50). Report 62, International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU).
- ICRU. 2010. Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (imrt). Report 83, International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU).
- INCERTI S., DOUGLASS M., PENFOLD S., GUATELLI S. y BEZAK E. 2016. Review of geant4-dna applications for micro and nanoscale simulations. *Physica Medica*, vol. 32(10), pp. 1187 – 1200.

- INCERTI S., IVANCHENKO A., KARAMITROS M., MANTERO A., MORETTO P., TRAN H. N., MASCIALINO B., CHAMPION C., IVANCHENKO V. N., BERNAL M. A., FRANCIS Z., VILLAGRASA C., BALDACCHINO G., GUÁÑYE P., CAPRA R., NIEMINEN P. y ZACHARATOU C. 2010. Comparison of geant4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Medical Physics*, vol. 37(9), pp. 4692–4708.
- JAN S., BENOIT D., BECHEVA E., CARLIER T., CASSOL F., DESCOURT P., FRISSON T., GREVILLOT L., GUIGUES L., MAIGNE L., MOREL C., PERROT Y., REHFELD N., SARRUT D., SCHAART D. R., STUTE S., PIETRZYK U. y VISVIKIS D. 2011. GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, pp. 881–901.
- JANG S. Y., VASSILIEV O. N., LIU H. H., MOHAN R. y SIEBERS J. V. 2006. Development and commissioning of a multileaf collimator model in Monte Carlo dose calculations for intensity-modulated radiation therapy. *Medical Physics*, vol. 33, pp. 770–781.
- JARRY G., GRAHAM S. A., MOSELEY D. J., JAFFRAY D. J., SIEWERDSEN J. H. y VERHAEGEN F. 2006. Characterization of scattered radiation in kv cbct images using monte carlo simulations. *Medical Physics*, vol. 33(11), pp. 4320–4329.
- JIANG H. y PAGANETTI H. 2004. Adaptation of GEANT4 to Monte Carlo dose calculations based on CT data. *Medical Physics*, vol. 31, pp. 2811–2818.
- JIANG S. B., POPE C., AL JARRAH K. M., KUNG J. H., BORTFELD T. y CHEN T. Y. G. 2003. An experimental investigation on intra-fractional organ motion effects in lung IMRT treatments. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pp. 1773–1784.
- JOHANSEN A. M. 2010. Monte carlo methods. En *International Encyclopaedia of Education* (editado por E. Barker, P. Peterson y B. McGraw), pp. 296–303. Elsevier, 3ª edición. ISBN 978-0-08-044894-7.
- KARZMARK C. J., NUNAN C. S. y TANABE E. 1993. *Medical Electron Accelerators*. McGraw-Hill, Nueva York, NY, EE. UU., 1ª edición. ISBN 0-07-105410-3.
- KAWRAKOW I. 2000. Accurate condensed history monte carlo simulation of electron transport. i. egsnrc, the new egs4 version. *Medical Physics*, vol. 27(3), pp. 485–498.
- KHAN F. M. 2003. *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, EE. UU., 3ª edición. ISBN 0-7817-3065-1.
- KILLORAN J. H., GIRAUD J. Y. y CHIN L. 2002. A dosimetric comparison of two multileaf collimator designs. *Medical Physics*, vol. 29, pp. 1752–1758.
- KLÜTER S., SROKA-PEREZ G., SCHUBERT K. y DEBUS J. 2011. Leakage of the Siemens 160 MLC multileaf collimator on a dual energy linear accelerator. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, pp. N29–N37.
- KRIEGER T. y SAUER O. A. 2005. Monte carlo- versus pencil-beam-/collapsed-cone dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, pp. 859–868.
- KRONOS GROUP. 2006. OpenGL: The Industrys Foundation for High Performance Graphics. Online. Disponible en <https://www.opengl.org/> (último acceso, Noviembre, 2016).

- LALIENA V. y GARCÍA-ROMERO A. 2015. Monte Carlo modeling of the Siemens Optifocus multileaf collimator. *Physica Medica*, vol. 31, pp. 301–306.
- LEWIS D. 2014. A Guide to radiochromic film dosimetry with EBT2 and EBT3. Online. Disponible en <http://fimecorp.com/Upload/A%20Guide%20for%20Using%20Radiochromic%20Film2.pdf?lang=en> (último acceso, Febrero, 2017).
- LEWIS D., MICKE A., YU X. y CHAN M. F. 2012. An efficient protocol for radiochromic film dosimetry combining calibration and measurement in a single scan. *Medical Physics*, vol. 39(10), pp. 6339–6350.
- LIU H., WANG X., DONG L., WU Q., LIAO Z., STEVENS C. W., GUERRERO T. M., KOMAKI R., COX J. D. y MOHAN R. 2004. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 58(4), pp. 1268 – 1279.
- LIU Q., LIANG J., STANHOPE C. W. y YAN D. 2016. The effect of density variation on photon dose calculation and its impact on intensity modulated radiotherapy and stereotactic body radiotherapy. *Medical Physics*, vol. 43(10), pp. 5717–5729.
- LOW D., HARMS W., MUTIC S. y A. P. J. 1998. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical Physics*, vol. 25, pp. 656–661.
- MACKIE T. R., BIELAJEW A. F., ROGERS D. W. O. y BATTISTA J. J. 1988. Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 33(1), pp. 1–20.
- MACKIE T. R., SCRIMGER J. W. y BATTISTA J. J. 1985. A convolution method of calculation dose for 15-MV x rays. *Medical Physics*, vol. 12(2), pp. 188–196.
- MARKS L. B., YORKE E. D., JACKSON A., TEN HAKEN R. K., CONSTINE L. S., EISBRUCH A., BENTZEN S. M., NAM J. y DEASY J. O. 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 76, pp. S10–S19.
- MATLAB. 2008. *version 7.6.0 (R2008a)*. The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts.
- MAYLES P., NAHUM A. y ROSENWALD J. C. 2007. *Handbook of Radiotherapy Physics. Theory and Practice*. Taylor & Francis Group, Nueva York, NY, EE. UU., 1ª edición. ISBN 978-0-7503-0860-1.
- MCGARRY R. C., PAPIEZ L., WILLIAMS M., WHITFORD T. y TIMMERMAN R. D. 2005. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: Phase I study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 63(4), pp. 1010 – 1015.
- MICKE A., LEWIS D. F. y YU X. 2011. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. *Medical Physics*, vol. 38(5), pp. 2523–2534.
- MIRAS H. y ARRÁNS R. 2009. An easy method to account for light scattering dose dependence in radiochromic films. *Medical Physics*, vol. 36, pp. 3866–3869.
- MIYAMOTO T., YAMAMOTO N., NISHIMURA H., KOTO M., TSUJII H., ETSU MIZOE J., KAMADA T., KATO H., YAMADA S., MORITA S., YOSHIKAWA K., KANDATSU S. y FUJISAWA T. 2003. Carbon ion radiotherapy for stage i non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 66(2), pp. 127 – 140.

- MOHAN R., CHUI C. y LIDOFKY L. 1985. Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators. *Medical Physics*, vol. 12(5), pp. 592–597.
- MOHAN R., CHUI C. y LIDOFKY L. 1986. Differential pencil beam dose computation model for photons. *Medical Physics*, vol. 13(1), pp. 64–73.
- NAGATA Y., TAKAYAMA K., MATSUO Y., NORIHISA Y., MIZOWAKI T., SAKAMOTO T., SAKAMOTO M., MITSUMORI M., SHIBUYA K., ARAKI N., YANO S. y HIRAOKA M. 2005. Clinical outcomes of a phase i/ii study of 48 gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 63(5), pp. 1427 – 1431.
- NAKAYAMA H., SATOH H., KURISHIMA K., ISHIKAWA H. y TOKUYE K. 2010. High-Dose Conformal Radiotherapy for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 78(3), pp. 645–650.
- NATIONAL ELECTRICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION (NEMA). 2003. Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). Online. Disponible en <http://dicom.nema.org/standard.html> (último acceso, Noviembre, 2016).
- NIH-NATIONAL CANCER INSTITUTE. 2017. General Information About Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Online. Disponible en https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/_4 (último acceso, Febrero, 2017).
- NUTTING C., DEARNALEY D. P. y WEBB S. 2000. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *The British Journal of Radiology*, vol. 73(869), pp. 459–469.
- OELFKE U. y SCHOLZ C. 2006. Dose calculation algorithms. En *New Technologies in Radiation Oncology* (editado por W. Schlegel, T. Bortfeld y A.-L. Grosu), pp. 187–196. Springer, 1ª edición. ISBN 978-3-540-00321-2.
- OFFIS - INSTITUTE FOR INFORMATION TECHNOLOGY. 1996. OFFIS Open Source DICOM Toolkit DCMTK. Online. Disponible en <http://dicom.offis.de/dcmk> (último acceso, Noviembre, 2016).
- OJALA J. J., KAPANEN M. K., HYODYNMAA S. J., WIGREN T. K. y PITKANEN M. A. 2014. Performance of dose calculation algorithms from three generations in lung SBRT: comparison with full Monte Carlo-based dose distributions. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 15(2), pp. 4–18.
- PAELINCK W., REYNAERT N., THERENS H., DE NEVE W. y DE WAGTER C. 2005. Experimental verification of lung dose with radiochromic film: comparison with Monte Carlo simulations and commercially available treatment planning systems. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, pp. 2055–2069.
- PAPANIKOLAOU N., MACKIE T. R., MEGER-WELLS C., GEHRING M. y RECKWERDT P. 1993. Investigation of the convolution method for polyenergetic spectra. *Medical Physics*, vol. 20(5), pp. 1327–1336.
- PAPANIKOLAOU N. y SOTIRIOS S. 2009. Dose-calculation algorithms in the context of inhomogeneity corrections for high energy photon beams. *Medical Physics*, vol. 36, pp. 4765–4775.
- PERALES A., CORTÉS-GIRALDO M., MIRAS H., ARRÁNS R. y GALLARDO M. 2017. Dosimetric impact assessment using a general algorithm in geant4 simulations for a complex-shaped multileaf collimator. *Physica Medica*.

- PERL J., SCHÜMANN J., SHIN J., FADDEGON B. y PAGANETTI H. 2011. TOPAS: A Fast and Easy to Use Tool for Particle Simulation. *Medical Physics*, vol. 38, p. 3754.
- PODGORSAK E. B. 2005. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency (IAEA), Viena, Austria, 1ª edición. ISBN 92-0-107304-6.
- QT COMPANY. 1997. Disponible en <https://www.qt.io/>. Noviembre, 2016.
- QUAN E. M., CHANG J. Y., LIAO Z., XIA T., YUAN Z., LIU H., LI X., WAGES C. A., MOHAN R. y ZHANG X. 2012. Automated Volumetric Modulated Arc Therapy Treatment Planning for Stage III Lung Cancer: How Does It Compare With Intensity-Modulated Radio Therapy? *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 84(1), pp. e69 – e76.
- QUE W., KUNG J. y DAI J. 2004. 'Tongue-and-groove' effect in intensity modulated radiotherapy with static multileaf collimators fields. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, pp. 399–405.
- REGISTER S. P., ZHANG X., MOHAN R. y CHANG J. Y. 2011. Proton stereotactic body radiation therapy for clinically challenging cases of centrally and superiorly located stage I non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 80(4), pp. 1015 – 1022.
- REINHARDT S., HILLBRAND M., WILKENS J. J. y ASSMANN W. 2012. Comparison of gafchromic ebt2 and ebt3 films for clinical photon and proton beams. *Medical Physics*, vol. 39(8), pp. 5257–5262.
- ROGERS D. W. O. 2006. Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, pp. R287–R301.
- ROGERS D. W. O., FADDEGON B. A., DING G. X., MA C.-M., WE J. y MACKIE T. R. 1995. BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Medical Physics*, vol. 22(5), pp. 503–524.
- SALVAT F., FERNÁNDEZ-VAREA J. M. y SEMPAY J. 2011. *PENELOPE-2011: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*. OECD Nuclear Energy Agency, Issy-les-Moulineaux, France. ISBN 978-92-64-99066-1.
- SÁNCHEZ-DOBLADO F., DOMINGO C., GÓMEZ F., SÁNCHEZ-NIETO B., MUÑOZ J., GARCÍA-FUSTÉ M., EXPÓSITO M., BARQUERO R., HARTMANN G., TERRÓN J., PENA J., MÉNDEZ R., GUTIÉRREZ F., GUERRE F. A. R. J., NÚÑEZ L., BRUALLA-GONZÁLEZ L., MANCHADO F., LORENTE A., GALLEGO E., CAPOTE R., PLANES D., LAGARES J., GONZÁLEZ-SOTO X., SANSALONI F., COLMENARES R., AMGAROU K., MORALES E., BEDOGNI R., CANO J. y FERNÁNDEZ F. 2012. Estimation of neutron equivalent dose in organs of patients undergoing radiotherapy by the use of a novel online digital detector. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 6167–6191.
- SANTIN D., STRUL D., LAZARO D., SIMON L., KRIEGUER M., VIERA MARTINS M., BRETON V. y MOREL C. 2013. GATE: A Geant4-Based Simulation Platform for PET and SPECT Integrating Movement and Time Management. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 50(5), pp. 1516–1521.
- SARRUT D. y GUIGUES L. 2008. Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations. *Medical Physics*, vol. 35(4), pp. 1452–1463.

- SAWKEY D., CONSTANTIN M. y SVATOS M. 2012. Comparison of electron scattering algorithms in geant4. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57(11), p. 3249.
- SCHNEIDER U., PEDRONI E. y LOMAX A. 1995. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, pp. 111–124.
- SCHNEIDER W., BORTFELD T. y SCHLEGEL W. 2000. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45(2), pp. 459–478.
- SCHÜMANN J., PAGANETTI H., SHIN J., FADDEGON B. y PERL J. 2012. Efficient voxel navigation for proton therapy dose calculation in TOPAS and GEANT4. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 3281–3293.
- SHEIKH-BAGHERI D. y ROGERS D. W. O. 2002. Sensitivity of megavoltage photon beam Monte Carlo simulations to electron beam and other parameters. *Medical Physics*, vol. 29(3), pp. 379–390.
- SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS. 2010. *160 MLC Multileaf Collimator*. Siemens.
- SÓBOL I. M. 1983. *Método de Montecarlo*. Lecciones populares de matemáticas. Editorial MIR, Moscú, Rusia, 2ª edición.
- SOMMER H., EBENAU M., SPAAN B. y EICHMANN M. 2017. Monte carlo simulation of ruthenium eye plaques with geant4: influence of multiple scattering algorithms, the spectrum and the geometry on depth dose profiles. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 62(5), p. 1848.
- SUTHERLAND J. G. H. y ROGERS D. W. O. 2010. Monte carlo calculated absorbed-dose energy dependence of ebt and ebt2 film. *Medical Physics*, vol. 37(3), pp. 1110–1116.
- TACKE M. B., NILL S., HÄRING P. y OELFKE U. 2008. 6 MV dosimetric characterization of the 160 MLC, the new Siemens multileaf collimator. *Medical Physics*, vol. 35, pp. 1634–1642.
- TACKE M. B., SZYMANOWSKI H., OELFKE U., SCHULZE C., NUSS S., WEHRWEIN E. y LEIDENBERGER S. 2006. Assessment of a new multileaf collimator concept using GEANT4 Monte Carlo Simulations. *Medical Physics*, vol. 31, pp. 1125–1132.
- TEKE T., DUZENLI C., BERGMAN A., VIEL F., ATWAL P. y GETE E. 2015. Monte Carlo validation of the TrueBeam 10XFFF phase-space files for applications in lung SABR. *Medical Physics*, vol. 42(12), pp. 6863–6874.
- TITT U., BEDNARZ B. y PAGANETTI H. 2012. Comparison of mcnp and geant4 proton energy deposition predictions for clinical use. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57(20), p. 6381.
- TITT U., VASSILIEV O. N., PÖNISCH F., DONG L., LIU H. y MOHAN R. 2006. A flattening filter free photon treatment concept evaluation with monte carlo. *Medical Physics*, vol. 33(6), pp. 1595–1602.
- TOMASHEFSKI J. F., CAGLE P. T., FARVER C. F. y FRAIRE A. E. 2008a. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology*, vol. I. Nonneoplastic Lung Disease. Springer, New York, NY, EE. UU., 3ª edición. ISBN 978-0-387-98395-0.

- TOMASHEFSKI J. F., CAGLE P. T., FARVER C. F. y FRAIRE A. E. 2008b. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology*, vol. II. Neoplastic Lung Disease. Springer, New York, NY, EE. UU., 3ª edición. ISBN 978-0-387-72114-9.
- UREBA A., SALGUERO F. J., BARBEIRO A. R., JIMENEZ-ORTEGA E., BAEZA J. A., MIRAS H., LINARES R., PERUCHA M. y LEAL A. 2014. MCTP system model based on linear programming optimization of apertures obtained from sequencing patient image data maps. *Medical Physics*, vol. 41(8), pp. 081719–1–081719–15.
- VANDERSTRAETEN B., REYNAERT N., PAELINCK L., MADANI I., DE WAGTER C., DE GERSEM W., DE NEVE W. y THIERENS H. 2006. Accuracy of patient dose calculation for lung imrt: A comparison of monte carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations. *Medical Physics*, vol. 33(9), pp. 3149–3158.
- VASSILIEV O. N., WAREING T. A., MCGHEE J., FAILLA G., SALEHPOUR M. R. y MOURTADA F. 2010. Validation of a new grid-based boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55(3), pp. 581–598.
- VAN DE WALLE J., MARTENS C., REYNAERT N., PALMANS H., COGHE M., DE NEVE W., DE WAGTER C. y THIERENS H. 2003. Monte Carlo model of the Elekta SLiplus accelerator: validation of a new MLC component module in BEAM for a 6 MV beam. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pp. 371–385.
- WALTERS B., KAWRAKOW I. y ROGERS D. W. O. 2009. *DOSXYZnrc Users Manual*. National Research Council Canada (NRCC), NRCC Report PIRS-794revB edición.
- WANG H. y VASSILIEV O. N. 2014. Radial dose distributions from protons of therapeutic energies calculated with geant4-dna. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 59(14), p. 3657.
- WANG S., LIAO Z., WEI X., LIU H. H., TUCKER S. L., SU HU C., MOHAN R., COX J. D. y KOMAKI R. 2006. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (trp) in patients with non-small-cell lung cancer (nsccl) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3d-crt). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 66(5), pp. 1399 – 1407.
- WEBB S. 2003a. The physical basis of imrt and inverse planning. *The British Journal of Radiology*, vol. 76(910), pp. 678–689.
- WEBB S. 2003b. Use of a quantitative index of beam modulation to characterize dose conformity: illustration by a comparison of full beamlet IMRT, few-segment IMRT (fsIMRT) and conformal unmodulated radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48(14), pp. 678–689.
- WOO M. K. y CUNNINGHAM J. R. 1989. The validity of the density scaling method in primary electron transport photon and electron beams. *Medical Physics*, vol. 17(2), pp. 187–194.
- X-5 MONTE CARLO TEAM. 2008. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. Informe Técnico LA-UR-03-1987, Los Alamos National Laboratory.
- XIAO S., YANG X., SZTEJNBERG M. y JEVREMOVIC T. 2010. Geant4 Based Monte Carlo Dose Calculation Engine for Radiation Therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 57(2), pp. 775–781.

- XIAO Y., GALVIN J., HOSSAIN M. y VALICENTI R. 2000. An optimized forward-planning technique for intensity modulated radiation therapy. *Medical Physics*, vol. 27(9), pp. 2093–2099.
- YU C. X. 1997. Design considerations for the sides of the multileaf collimator leaves. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 42, pp. 2285–2303.
- ZAIDI H. 1999. Relevance of accurate monte carlo modeling in nuclear medical imaging. *Medical Physics*, vol. 26(4), pp. 574–608.
- ZHANG G. G., KU L., DILLING T. J., STEVENS C. W., ZHANG R. R., LI W. y FEYGELMAN V. 2011. Volumetric modulated arc planning for lung stereotactic body radiotherapy using conventional and unflattened photon beams: a dosimetric comparison with 3D technique. *Radiation Oncology*, vol. 6(1), p. 152.
- ZHANG X., LI Y., PAN X., XIAOQIANG L., MOHAN R., KOMAKI R., COX J. D. y CHANG J. Y. 2010. Intensity-Modulated Proton Therapy Reduces the Dose to Normal Tissue Compared With Intensity-Modulated Radiation Therapy or Passive Scattering Proton Therapy and Enables Individualized Radical Radiotherapy for Extensive Stage III.B Non-Small-Cell Lung Cancer: A Virtual Clinical Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 77(2), pp. 357 – 366.
- ZHENG X.-K., CHEN L.-H., CHEN Y.-Q. y DENG X.-G. 2004. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intracavitary brachytherapy for salvage treatment of locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 60(1), pp. 165 – 170.
- ZVOLANEK K., MA R., ZHOU C., LIANG X., WANG S., VERMA V., ZHU X., ZHANG Q., DRIEWER J., LIN C., ZHEN W., WAHL A., ZHOU S.-M. y ZHENG D. 2017. Still equivalent for dose calculation in the Monte Carlo era? A comparison of free breathing and average intensity projection CT datasets for lung SBRT using three generations of dose calculation algorithms. (In press) DOI 10.1002/mp.12193. *Medical Physics*.

Lista de acrónimos

3D-CRT	<i>Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy</i>
4D-CT	<i>Four Dimensional-Computed Tomography</i>
AAPM.....	<i>The American Association of Physicists in Medicine</i>
AJCC.....	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASCII.....	<i>American Standard Code for Information Interchange</i>
CERN	<i>European Organization for Nuclear Research – Ginebra, Suiza</i>
CI.....	<i>Conformity Index</i>
CMs	<i>Component Modules</i>
CPU	<i>Central Processing Unit</i>
CT.....	<i>Computed Tomography</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DICOM.....	<i>Dicom Imaging and Communications in Medicine</i>
DPI	<i>dots per inch</i>
DRDC	<i>Detector Research and Development Committee</i>
DVH.....	<i>Dose-Volume Histogram</i>
EPID	<i>Electronic Portal Imaging Device</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
GAMOS.....	<i>Geant4-based Architecture for Medicine-Oriented Simulations</i>
GATE	<i>Geant4 Application for Tomographic Emission</i>
GEANT4.....	<i>Geometry AND Tracking</i>

GPU	<i>Graphics Processing Unit</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
HI	<i>Homogeneity Index</i>
HU	<i>Hounsfield Unit</i>
HUVM	Hospital Universitario Virgen Macarena – Sevilla, España
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
IGRT	<i>Image Guided Radiation Therapy</i>
IMRT	<i>Intensity Modulated RadioTherapy</i>
ITV	<i>Internal Target Volume</i>
KEK	<i>High Energy Accelerator Research Organization</i> – Tsukuba, Ibaraki, Japón
kV-CBCT	<i>kiloVoltage Cone-Beam Computed Tomography</i>
LINAC	<i>Linear Accelerator</i>
MC	<i>Monte Carlo</i>
MCTP	<i>Monte Carlo Treatment Planning</i>
MLC	<i>Multileaf Collimator</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MU	<i>Monitor Unit</i>
MV	<i>MegaVoltage</i>
MV-CBCT ...	<i>MegaVoltage Cone-Beam Computed Tomography</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NSCLC	<i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i>
NTCP	<i>Normal-Tissue Complication Probability</i>
OAR	<i>Organ At Risk</i>

OF	<i>Output Factor</i>
PDD	<i>Percentage Depth Dose</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PTSiM	<i>Particle Therapy Simulatiom</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
RAM.....	<i>Random Access Memory</i>
RTAR.....	<i>Ratio of Tissue-Air Ratio</i>
SBRT	<i>Stereotactic Body RadioTherapy</i>
SCD	<i>Source-Collimator Distance</i>
SCLC.....	<i>Small-Cell Lung Cancer</i>
SSD	<i>Source-Surface Distance</i>
TCP	<i>Tumor Control Probability</i>
TERMA	<i>Total Energy Released per unit MAss</i>
TIFF.....	<i>Tagged Image File Format</i>
TOPAS	<i>TOol for PArticle Simulation</i>
TPS.....	<i>Treatment Planning System</i>
VMAT.....	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>

Anexo I. Planos de la actualización del maniquí antropomórfico NORMA

En este anexo incluimos los planos desarrollados mediante el programa AutoCAD version 20.0 (Autodesk, 1982) para el diseño de las modificaciones en el el maniquí antropomórfico NORMA (ver capítulos 6-7).

